

**Perkutane partielle Kohlendioxid Insufflation der Fruchthöhle  
(PACI) bei minimal-invasiver Fetalchirurgie an Ungeborenen mit  
Spina bifida aperta**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Miriam Helen Ziemann**

aus Karlsruhe

2017

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Kohl
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Welz

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2017

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Universitätsklinik Bonn  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Walther Kuhn

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>7</b>
1.1. Ziel der Arbeit.....	9
<b>2. Patienten, Material und Methoden.....</b>	<b>10</b>
2.1. Patienten.....	10
2.2. Anästhesie und materno-fetales Monitoring.....	11
2.3. Fetoskopische Geräte und Instrumente.....	12
2.4. Durchführung des Eingriffes.....	13
2.5. Vorgehensweise bei PACI.....	15
2.6. Studienvariablen.....	16
2.7. Statistik.....	17
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>19</b>
3.1. Gestationsalter bei Eingriff und bei Geburt.....	19
3.2. Technischer Erfolg der Insufflation.....	19
3.3. Verbesserung der Sichtbedingungen.....	19
3.4. Insufflationsdruck.....	23
3.5. Notwendiger Insufflationsdruck in Bezug zu mütterlicher Parität.....	23
3.6. Abhängigkeit des Insufflationsdruckes vom mütterlichen BMI.....	25

3.7.	Insufflationsdauer.....	25
3.8.	Maternale Beatmungs- und Kreislaufparameter im Insufflationsverlauf.....	26
3.9.	Maternale Kohlendioxid-Resorption in Bezug zur Plazentaposition.....	29
3.10.	Auftreten von Gasleckagen in das mütterliche Abdomen in Abhängigkeit von Insufflationsdruck und mütterlichem BMI.....	31
3.11.	Insufflationsbedingte mütterliche und kindliche Komplikationen.....	32
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>33</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>40</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang: Tabellen.....</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>67</b>



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMV	Atemminutenvolumen
BMI	Body Mass Index
bpm	Beats per minute
CI	Cardiac Index
DZFT	Deutsches Zentrum für Fetalchirurgie & minimal-invasive Therapie
etCO <sub>2</sub>	end-tidale Kohlendioxidkonzentration
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HW	Hinterwand-Plazenta
Kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
L/min	Liter pro Minute
l/min/m <sup>2</sup>	Liter pro Minute pro Quadratmeter

Min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
n	Anzahl
PACI	Partial amniotic carbon dioxide insufflation
RR	Blutdruck
SBA	Spina bifida aperta
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
SW	Seitenwand-Plazenta
Vol.-%	Volumen-Prozent
VW	Vorderwand-Plazenta
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentral-venöser Katheter

## 1. Einleitung

Die Insufflation von Körperhöhlen und Hohlorganen hat in der Medizin eine lange Tradition. Zur Schaffung von optimalen Sichtbedingungen und Raum für die Handhabung von Operationswerkzeugen ist sie unverzichtbare Voraussetzung für zahlreiche minimal-invasive Operationen.

Bereits im 19. Jahrhundert stellte der Dresdner Chirurg und Gastroenterologe Georg Kelling die von ihm entwickelte Coelioskopie vor. Hier wurde über einen Fiedlerschen Trokar Luft in die Bauchhöhle geleitet, der Operateur blickte durch ein über einen zweiten Trokar eingeführtes Zystoskop: die Geburtsstunde der Laparoskopie (Nitze 1879).

Seit 1919 wurde die Pneumenzephalographie zur indirekten Darstellung und Lokalisation raumfordernder zerebraler Prozesse mittels Luftinsufflation der Hirnventrikel eingesetzt. Dieses Verfahren wurde jedoch aufgrund seiner hohen Komplikations- und Nebenwirkungsrate und der klinischen Verfügbarkeit der Computertomographie obsolet (Klinda 2010).

Heute wird eine Gasinsufflation routinemäßig bei der Durchführung von Koloskopien, Gastroskopien, thorakoskopischen und arthroskopischen Eingriffen verwendet. Auch die minimal-invasive Abdominalchirurgie sowie die gynäkologische Chirurgie greifen auf die Insufflation der Peritonealhöhle zurück.

Die Insufflation der Amnionhöhle mit Gas bei minimal-invasiven vorgeburtlichen Operationen an Ungeborenen mit Spina bifida aperta (SBA) dagegen ist ein neuer Anwendungsort. Gerade in der Fetalchirurgie erweist sich ein minimal-invasives Vorgehen über ein oder mehrere perkutan in die Fruchthöhle platzierte Arbeitskanäle, anstelle einer Laparatomie und Uterotomie, als weniger traumatisch für die Mutter als die offene Fetalchirurgie (Degenhardt 2014, Adzick 2011). Zudem beeinträchtigt der fetoskopische Zugang im Gegensatz zur Uterotomie die uteroplazentare Durchblutung und somit die fetale Sauerstoffversorgung nicht (Luks et al. 1996).

Auch an SBA erkrankten Feten kann heute eine minimal-invasive vorgeburtliche Therapie angeboten werden (Kohl 2014). Grundlegende Annahme ist hier, dass der

ständige Kontakt der freiliegenden Nervenbahnen mit dem umgebenden Fruchtwasser und fetalem Stuhl im Schwangerschaftsverlauf weiteren Schaden und neurologische Defizite verursacht. Diese Annahme einer progressiven Sekundärschädigung wurde tierexperimentell belegt (Correia-Pinto et al. 2002; Heffez et al. 1990; Hutchins et al. 1996). Zur Vermeidung dieses „second hit“ wird im Rahmen eines fetoskopischen Eingriffs nach chirurgischer Präparation der Fehlbildung eine Patchabdeckung durchgeführt. So kann eine postpartale Operation in den meisten Fällen vermieden werden (Graf 2016).

Die minimal-invasive fetoskopische Patchabdeckung der SBA erfordert zwingend optimale Sichtverhältnisse im OP-Feld, der Amnionhöhle. Zudem ist zur Durchführung der Präparation der Fehlbildung ein ausreichender Handlungsraum nötig.

Eine Distension der Amnionhöhle mit Flüssigkeit, z.B. warmer Ringer-Lösung, kann auf physiologische Weise den notwendigen Raum schaffen. Jedoch trüben bereits minimale Blutungen, beispielsweise aus den Insertionsstellen der Trokare, die Sicht auf das OP-Feld rasch so weit ein, dass ein Fortführen des Eingriffs erschwert bis unmöglich wird. Auch Detritus vom Boden der Fruchthöhle, aufgewirbelt durch die instrumentelle Manipulation oder Kindsbewegungen, kann für stark eingeschränkte Sichtverhältnisse sorgen. Ein vielleicht sogar kontinuierlicher Austausch der Flüssigkeit über die nur wenige Millimeter im Querschnitt messenden Trokare kostet Zeit und verlängert die Dauer des gesamten Eingriffes, insbesondere der notwendigen Anästhesie, mit möglichen Nachteilen für Mutter und Kind (Kohl 2004 a).

Die Amnioninsufflation mit einem Gas bietet sich als alternative Lösung an und wurde von Estes und Kollegen erstmals an Schafen untersucht (Estes et al. 1992). Auf der Suche nach einem als amniotisches Insufflationsmedium geeigneten Gas wurden im Rahmen verschiedener Tierexperimente Helium, Luft, Kohlendioxid und Stickstoffoxid untersucht (Fauza et al. 1999, Gratacós et al. 2002, Pelletier et al. 1995, Kohl et al. 2004 b).

*Nach Eröffnung des Mutterbauches* wurden die ersten Gasinsufflationen der Fruchthöhle am Menschen mit Kohlendioxid von Bruner und Kollegen bei der Operation von vier Ungeborenen mit SBA durchgeführt (Bruner et al. 1999). In zahlreichen tierexperimentellen Studien an schwangeren Schafen wurden von Kohl und Kollegen die Anwendungsgrundlagen für die perkutane partielle

Amnioninsufflation mit Druckluft und Kohlendioxid *bei geschlossenem mütterlichen Abdomen* erarbeitet und das Verfahren im Jahr 2001 in die Klinik eingeführt (Kohl 2004 a ; Kohl et al. 2007, Kohl et al. 2010 a, Kohl et al. 2014).

### 1.1. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die perkutane partielle amniotische Kohlendioxid-Insufflation („*Percutaneous Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI)*“) in Hinblick auf ihre Eignung zur Verbesserung von Sichtbedingungen und Durchführbarkeit zu untersuchen. Zudem wurden patientenspezifische Aspekte wie Plazentasitz, maternaler BMI und Parität analysiert und statistisch ausgewertet, um potentielle Risikogruppen wie etwa Patientinnen mit Vorderwand-Plazenta zu erfassen und einzuschätzen. Um Komplikationen bei minimal-invasiven Eingriffen an Ungeborenen mit SBA früh zu verzeichnen erfolgte zudem eine Analyse apparativ gemessener Insufflations-, Beatmungs- und Kreislaufparameter ergänzt um klinische Beobachtungen.

## **2. Patienten, Material und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden minimal-invasive fetoskopische Eingriffe an 65 schwangeren Frauen ausgewertet, deren ungeborene Kinder an einer SBA operiert wurden (Anhang - Tabellen 1 bis 12). Die Eingriffe wurden in der Zeit von August 2010 bis Dezember 2013 am Deutschen Zentrum für Fetalchirurgie & minimal-invasive Therapie (DZFT) am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Intervention lag das mütterliche Alter zwischen 19 und 41 Jahren (Mittelwert 31,9 Jahre, Median 31 Jahre). Der Body Mass Index (BMI) der Patientinnen lag zwischen 19 kg/m<sup>2</sup> und 44 kg/m<sup>2</sup> (Mittelwert 26,0 kg/m<sup>2</sup>, Median 24,7 kg/m<sup>2</sup>).

Vor dem Eingriff wurden alle Schwangeren ausführlich über die Chancen und Risiken der fetoskopischen Operation aufgeklärt. Ihre schriftlichen Einverständnisse liegen vor.

Die Schwangeren wurden vor ihrer Auswahl für den Eingriff eingehend untersucht. Dies beinhaltete sowohl einen umfassenden gynäkologischen Status wie auch eine ausführliche sonographische Diagnostik des Feten. Hier wurde insbesondere auf Lokalisation und Ausdehnung des spinalen Defektes, auf etwaige neurologische Auffälligkeiten wie fehlende fetale Bewegungen der unteren Extremitäten sowie das Vorhandensein einer Chiari II-Malformation geachtet. Zudem wurde der bei SBA in verschiedenen Ausprägungen auftretende Hydrocephalus durch Messung der Ventrikeldurchmesser und Hirnhemisphäre sonographisch dargestellt und quantifiziert.

Da die fetoskopische Patch-Deckung bei SBA unter Allgemeinanästhesie erfolgt und das perioperative Therapieregime den Einsatz einer tokolytischen Medikation vorsieht, wurden Frauen mit vorbestehenden schweren Erkrankungen zu ihrem Schutz von der Behandlung ausgeschlossen. Insbesondere Patientinnen mit chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen, Thrombophilie, Blutgerinnungsstörungen, Herzrhythmusstörungen, chronischen gastrointestinalen oder nephrologischen Erkrankungen, akuten oder chronischen Infektionen, Diabetes mellitus oder anderen

Stoffwechselerkrankungen sind hier zu nennen. Auch Patientinnen mit schwangerschaftsassozierten Erkrankungen wie Präeklampsie konnten nicht therapiert werden.

## 2.2. Anästhesie und materno-fetales Monitoring

Alle 65 Eingriffe erfolgten in Allgemeinanästhesie. Durchgeführt und überwacht wurden die Narkosen durch einen auf die vorgeburtlichen SBA-Eingriffe spezialisierten Anästhesisten der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Gießen.

Zum Standard der intraoperativen Überwachung der Patientinnen gehörte neben der kontinuierlichen Ableitung des maternalen Elektrokardiogrammes sowie Vitalparametern wie Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung auch ein invasives Monitoring mit system- und pulmonalarterieller Blutdruckmessung, Messung des Cardiac Index (CI) sowie Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD). Im Falle einer maternalen Gasembolie sollte über den ZVK auch Insufflationsgas aus dem mütterlichen Herzen abgesaugt werden können. Über das Beatmungsmodul wurde neben den Beatmungseinstellungen die end-tidale Kohlendioxidkonzentration (etCO<sub>2</sub>) und das jeweilige Atemminutenvolumen (AMV) während des Operationsverlaufes aufgezeichnet. Alle Werte wurden in Protokollen dokumentiert. Bei der Beatmung wurde eine maternale etCO<sub>2</sub> zwischen 30 und 35 mmHg angestrebt.

Um eine durch die Manipulation am Uterus ausgelöste vorzeitige Wehentätigkeit zu verhindern, erhielten alle Patientinnen nach Narkoseeinleitung eine bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages fortlaufende tokolytische Therapie. Verwendet wurde Atosiban, ein Oxytocin-Rezeptor-Antagonist. Eine perioperative antibiotische Prophylaxe erfolgte mit Clindamycin und Gentamycin.

Da ein maternales Lungenödem im Rahmen vorgeburtlicher Operationen in Vollnarkose eine mögliche Komplikation darstellt (Golombeck et al. 2006), wurden intra- und postoperativ insbesondere die mütterliche Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Puls, eventuelle Atembeschwerden und die Urinausscheidung überwacht. Zudem wurde postoperativ auf Wehentätigkeit, Blutungszeichen und suffiziente Analgesie mittels intravenöser Piritramid-Gaben geachtet. Die Patientinnen

wurden nach Extubation im Operationssaal bis zum Folgetag auf einer anästhesiologischen Intensivstation betreut.

Die intraoperative Überwachung der Feten erfolgte über intermittierende Doppler-sonographische Flussmessungen der Umbilikal-Arterie. Bei bereits fortgeschrittenem Gestationsalter wurde postoperativ ein Cardiotokogramm ergänzt. Weitere sonographische Kontrollen erfolgten zur Bestimmung der Fruchtwassermenge und zur Untersuchung auf Separation der chorioamniotischen Membranen.

### 2.3. Fetoskopische Geräte und Instrumente

Zur Durchführung der fetoskopischen Präparation und Patch-Deckung der Defekte wurden folgende Geräte und Instrumente der Firma KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland verwendet:

- Thermoflator ® (Katalog- Nr. 26432020)
- Amniomat (Spülung) (Katalog- Nr. 28 3330 20)
- Fetoskop 3,4mm, 30°- Optik (Katalog- Nr. 20 2106 77)
- Fiberglas-Lichtkabel (Katalog- Nr. 495 NTA)
- Kaltlichtquelle (Xenon-300, Katalog- Nr. 20 1331 20)
- Kamerakopf (Katalog- Nr. 20 2120 01)
- Farbmonitorsystem PAL (Katalog- Nr. 9266 T)

Zudem wurden Einführschleusen der Firma TERUMO EUROPE N.V., Leuven, Belgien (Artikelnummer: RS\*B11N10SQ) eingesetzt.

Das verwendete Anästhesie-Beatmungsgerät ist das Primus® der Firma DRÄGER Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland

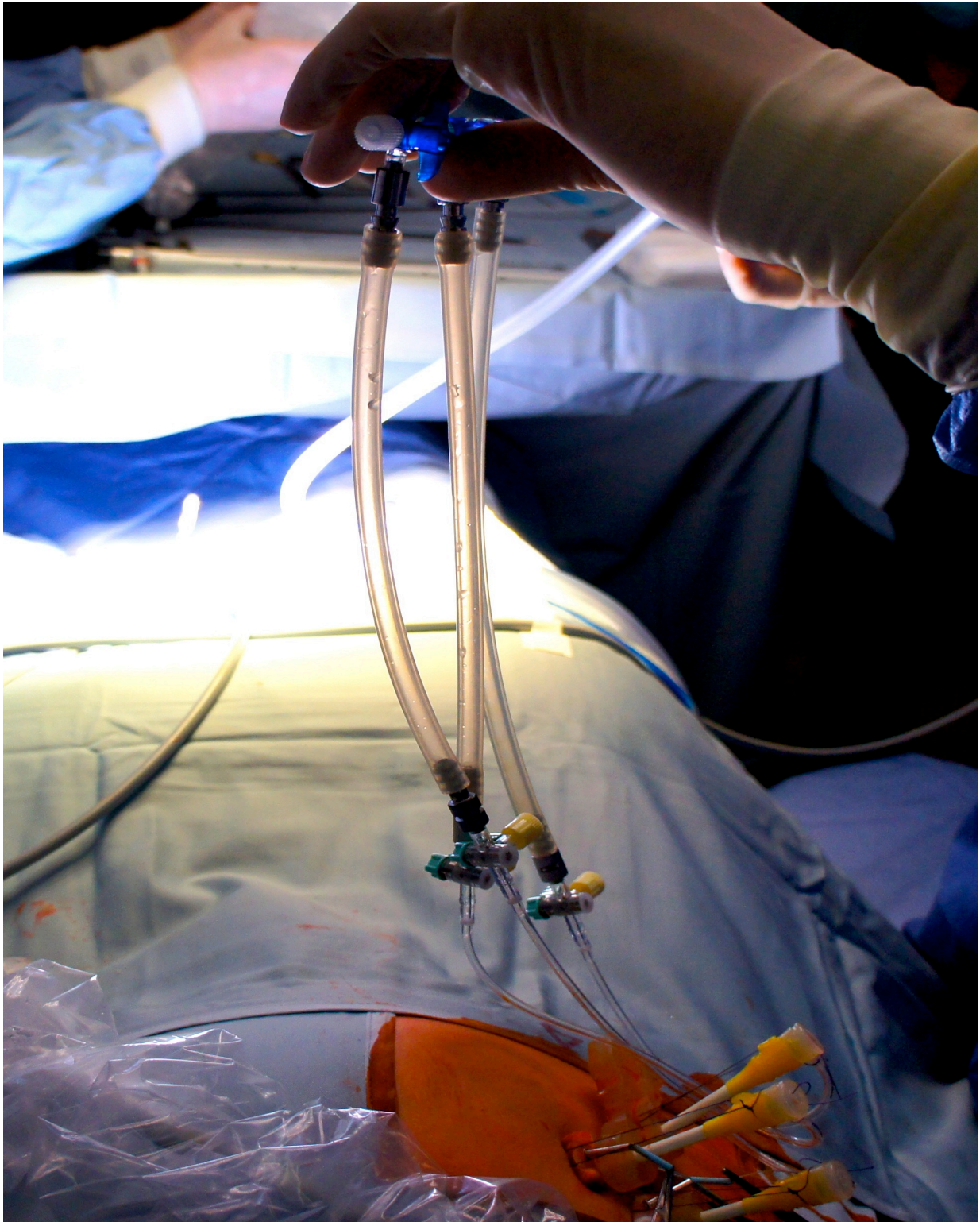


#### 2.4. Durchführung des Eingriffes

Für den Eingriff wurden drei perkutane 11-French Terumo-Schleusen mit einem Außendurchmesser von 5mm benötigt. Für diese Zugangswege wurden zunächst mit sonographischer Hilfe ideale Positionen gefunden. So sollte der Uterus hier möglichst der Bauchwand anliegen und ein plazentafreies Areal aufweisen, um akzidentielle Darm- oder Plazentaverletzungen zu vermeiden. Zudem wurde eine Lokalisation ohne darunterliegendem größeren Gefäß gewählt. Wie in der endoskopischen Abdominalchirurgie mussten die drei Trokare in ihrer Position zueinander schließlich ein effektives Instrumentieren ermöglichen.

Die Schleusen wurden nach Punktion unter Ultraschallkontrolle mittels Seldingertechnik über einen Draht und Dilatator in die Amnionhöhle vorgeschoben. Eine Haltenaht schützte den Trokar - nach Entfernung von Dilatator und Draht - vor Dislokation nach außen. Eine Silikonscheibe, die um den Trokarschaft liegt, sicherte die Schleuse zudem gegen ungewolltes Vorschieben in die Fruchthöhle.

Über einen am Trokarschaft liegenden Luer-Lock konnte die Amnionhöhle nun mit Kohlendioxid insuffliert werden (Abbildung 1). Hier minimierte ein Einführungsventil das Entweichen des insufflierten Gases entlang des Fetoskops oder der Operationsinstrumente.



**Abb. 1: Operationsaufbau mit drei perkutan in die Fruchthöhle platzierten Trokaren (Außendurchmesser 5 mm), an die jeweils ein Insufflationsschlauch angeschlossen ist.**

## 2.5. Vorgehen bei PACI

Während der ersten klinischen Anwendungen dieser Methode wurden vor Beginn der Insufflation der Amnionhöhle mit Kohlendioxid zunächst noch etwa 200 Milliliter Amnionflüssigkeit abgelassen. Dann wurde die Insufflation mit einem Druck von 5 mmHg und einem Gasfluss von 3,5 L/min begonnen. Bis zum Eintritt von Gas in die Amnionhöhle wurde der Insufflationsdruck nun schrittweise erhöht. Der minimal zur Insufflation notwendige Druck wurde als *Eröffnungsdruck* definiert und ist bei jeder Patientin verschieden.

Unter Beibehaltung des Eröffnungsdruckes wurde nun soviel Fruchtwasser entfernt, bis die intrauterinen Sichtbedingungen und räumlichen Verhältnisse gut waren. Wurde weiterer Operationsraum benötigt, so wurde der Insufflationsdruck nicht mehr als etwa 2-3 mmHg über den jeweiligen Eröffnungsdruck erhöht. Das erreichte intrauterine Volumen wurde engmaschig fetoskopisch beobachtet und der Insufflationsdruck gegebenenfalls angepasst, um eine Überdehnung von Fruchthüllen und Gebärmutterwand zu vermeiden.

Um eine potentielle Absorption von Kohlendioxid über die fetale Haut zu minimieren wurde der Fetus nun so gelagert, dass er zu möglichst großen Teilen unter dem Fruchtwasserspiegel zu liegen kam. Ausgenommen war selbstverständlich das Operationsfeld am unteren Rücken.

Aktuell sowie bei den in dieser Studie untersuchten Schwangeren erfolgte zu Beginn des Eingriffes kein Ablassen von Fruchtwasser mehr. Im Gegenteil wurde bei präoperativ sonographisch erkennbar zu geringem Platz die Fruchthöhle zunächst mit bis zu 600 Milliliter warmer Ringer-Lösung aufgefüllt. Diese Maßnahme erlaubte auch noch eine Doppler-sonographische Beurteilung der fetoplazentaren Zirkulation nach Schaffung von für den Eingriff gut ausreichenden Platzbedingungen. Erst dann folgte die Insufflation. Aufgrund der höheren uterinen Wandspannung bei Beginn der Insufflation liegt hierdurch nach Verwendung der Amnioninfusion der Eröffnungsdruck etwas höher.

Nach fetaler Lagerung erfolgte über etwa die nächsten 1,5 bis 2,5 Stunden die Präparation und Abdeckung des spinalen Defektes. Hiernach wurde die Kohlendioxidinsufflation beendet, das Fruchtwasser wieder aufgefüllt und das Gas über die Schleusen abgesaugt. Die Trokare wurden entfernt und die Insertionsstellen in der maternalen Bauchdecke mittels Einzelknopfnähten verschlossen.

## 2.6. Studienvariablen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Aspekte ausgewertet:

- Gestationsalter bei Eingriff und Geburt
- Technischer Erfolg der Insufflation
- Verbesserung der Sichtbedingungen durch die Insufflation
- Eröffnungsdruck und Maximaldrücke im Gesamtkollektiv
- Notwendiger Insufflationsdruck in Bezug zu mütterlicher Parität
- Notwendiger Insufflationsdruck in Abhängigkeit zu maternalem BMI
- Insufflationsdauer
- Maternale Beatmungs- und Kreislaufparameter über den Insufflationsverlauf
- Maternale Kohlendioxid-Resorption in Bezug zur Plazentaposition
- Auftreten von Gasleckagen in das mütterliche Abdomen in Abhängigkeit von Insufflationsdruck und mütterlichem BMI
- Insufflationsbedingte mütterliche und fetale Komplikationen

Zur Beurteilung des mütterlichen und kindlichen Outcomes wurden die Berichte und Arztbriefe des gesamten weiteren Schwangerschaftsverlaufes sowie die Geburtsberichte eingeholt. Auch die Berichte der postpartalen neonatologischen Versorgung und neurologischen Beurteilung der Kinder wurden zur Erstellung dieser Arbeit ausgewertet.

Die Daten wurden im Rahmen von von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigten Studien retrospektiv ausgewertet. (Nummer 160/13 und 173/13)

## 2.7. Statistik

Zur statistischen Auswertung einer möglichen Korrelation zwischen Insufflationsdruck und mütterlicher Parität wurden die Patientinnen einer der Gruppen „Erstgebärende“ (Gruppe I) oder „Schwangere, die bereits ein oder mehrere Kinder geboren haben“ (Gruppe II) zugeordnet. Innerhalb dieser Gruppen wurden dann die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der jeweiligen minimalen und maximalen Insufflationsdrücke berechnet. Mit Hilfe eines t-Tests wurde dann die Mittelwertgleichheit geprüft.

Für die statistische Untersuchung, ob eine Abhängigkeit des Insufflationsdruckes vom mütterlichen BMI vorliegt, wurden die Patientinnen einer der beiden Gruppen BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> versus BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> zugeordnet. Auch für diese beiden Gruppen wurden eine Mittelwertsberechnung und Berechnung der Standardabweichungen für den jeweiligen minimalen und maximalen Insufflationsdruck durchgeführt und diese Mittelwerte durch einen t-Test auf statistische Gleichheit getestet.

Für die Analyse einer Änderung der maternalen Beatmungsparameter über die Dauer der Insufflation wurden die Anästhesieprotokolle der jeweiligen Eingriffe ausgewertet. Die Patientinnen wurden einer der Gruppen BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> oder BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> zugeordnet. Atemminutenvolumen, Herzfrequenz, end-tidale Kohlendioxidkonzentration (etCO<sub>2</sub>), systolischer und diastolischer Blutdruck, zentralvenöser Druck (ZVD) und Cardiac Index (CI) wurden hierfür vor Insufflation, 10 Minuten nach Insufflationsbeginn, 2 Stunden nach Insufflationsbeginn und nach Insufflationsende registriert. Nach einer explorativen Datenanalyse wurde in einem allgemeinen linearen Model eine statistische Auswertung mittels multivariater Tests und Tests der Zwischensubjekteffekte durchgeführt.

Für die statistische Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen Plazentaposition und maternaler Kohlendioxid-Resorption wurden die end-tidale Kohlendioxidkonzentration (etCO<sub>2</sub>) und das Atemminutenvolumen (AMV) zu den Zeitpunkten vor Insufflation, 10 Minuten nach Insufflationsbeginn, zwei Stunden nach Insufflationsbeginn und nach Insufflation in den beiden Gruppen Vorderwandplazenta

versus Hinterwandplazenta ausgewertet. Die Patientinnen ( $n = 9$ ) bei denen eine Seitenwandplazenta vorlag wurden nicht in diese Auswertung einbezogen. Für die vier Zeitpunkte vor Insufflationsbeginn, 10 Minuten nach Insufflationsbeginn, zwei Stunden nach Insufflationsbeginn und nach Insufflation wurden in beiden Gruppen die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet und diese mit einem t-Test auf Mittelwertgleichheit getestet.

Ein Austreten des insufflierten Kohlendioxides aus der Fruchthöhle entlang der Trokarzugänge in das mütterliche Abdomen im Verlauf des Eingriffs ist mitunter unvermeidbar. Das hieraus resultierende maternale Pneumoperitoneum führt durch Angleichung von intraamniotischem und intraperitonealem Gasdruck zum Kollaps der Fruchthöhle (Kohl et al. 2000). Zur Entlüftung des mütterlichen Abdomens muss in diesen Fällen über eine Stichinzision eine 14 gauge Braunüle in die maternale Bauchhöhle vorgeschoben und das Kohlendioxid abgelassen werden. Bei Bedarf wird diese Prozedur wiederholt.

Das Auftreten einer solchen drainagewürdigen Gasleckage wurde in einen statistischen Bezug zum maximal verwendeten Insufflationsdruck und zum maternalen BMI gesetzt. Es erfolgte eine Auswertung mit dem Pearson-Chi-Quadrat, dem Likelihood-Quotient und dem exakten Test nach Fischer.

Für die Auswertung der maternalen  $\text{CO}_2$ -Resorption in Bezug zum Plazentasitz sowie für den zeitlichen Verlauf der Parameter Cardiac Index, ZVD und Blutdruck lagen nicht von allen Patientinnen vollständige Datensätze vor. Diese reduzierte Zahl ist im jeweiligen Abschnitt angegeben. Die Auswertung sämtlicher anderer Parameter basiert auf 65 Datensätzen.

Für alle statistischen Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  festgelegt. Die statistischen Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Rolf Fimmers, Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Gestationsalter bei Eingriff und bei Geburt**

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der fetoskopischen Intervention lag bei 23+5 SSW (Spanne 21+0 - 29+1 SSW; Median 23+2 SSW).

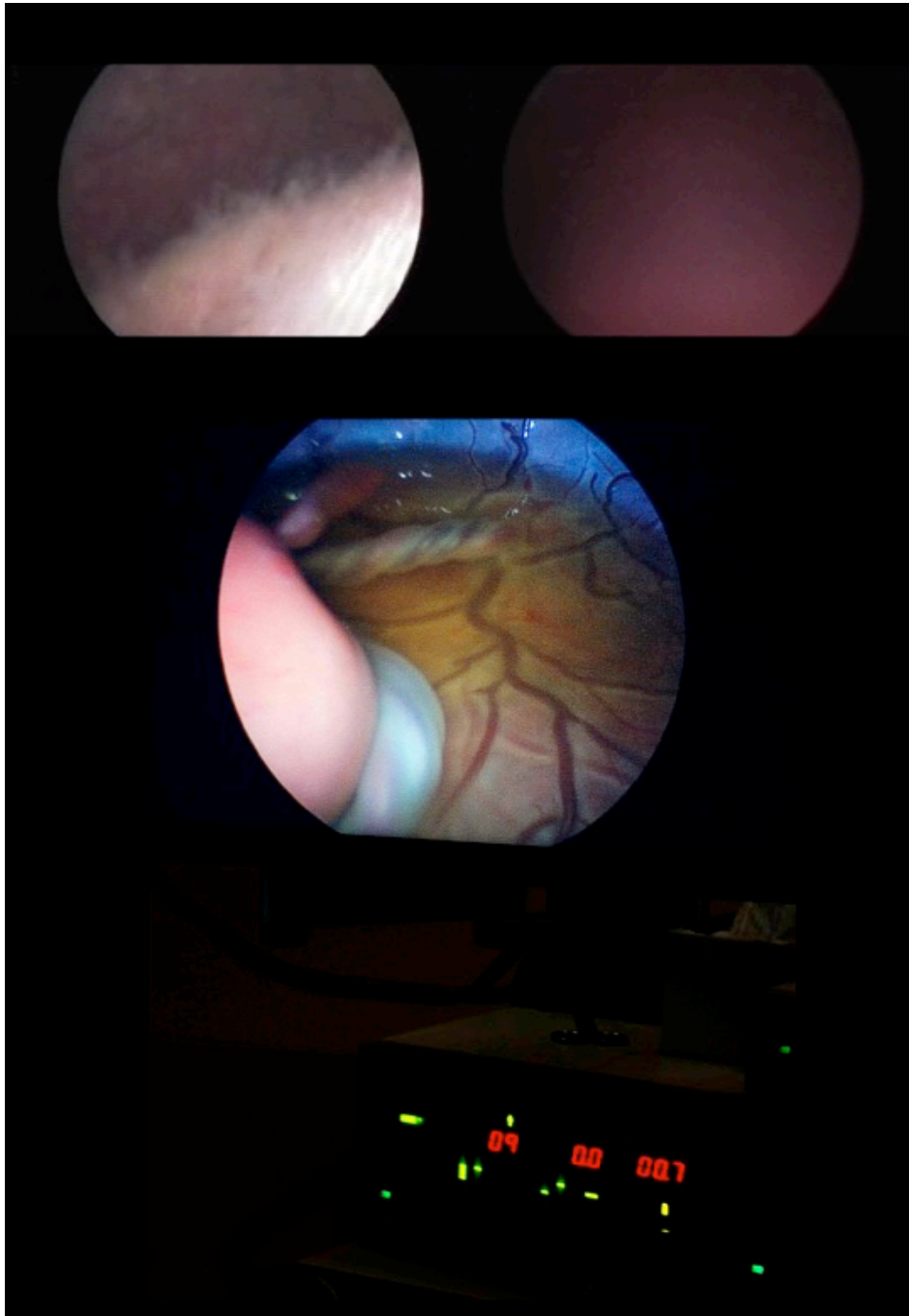
Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 33+0 SSW (Spanne 24+3 - 38+4 SSW, Median 33+6 SSW).

Die Schwangerschaft konnte nach dem Eingriff somit durchschnittlich 65 Tage (Spanne von 6 bis 121 Tagen) fortgesetzt werden.

#### **3.2. und 3.3. Technischer Erfolg der Insufflation und Verbesserung der Sichtbedingungen**

Die Insufflation der Fruchthöhle war in allen 65 Fällen erfolgreich.

Im Vergleich zu den Sichtbedingungen im Fruchtwasser zu Beginn der Eingriffe konnte durch die Insufflation der Amnionhöhle in allen 65 Fällen eine deutlich verbesserte, klare Sicht auf das Operationsfeld geschaffen werden (Abbildung 2, 3 und 4).



**Abb. 2: Sichtbedingungen im Fruchtwasser vor und nach PACI während eines fetoskopischen Eingriffes**

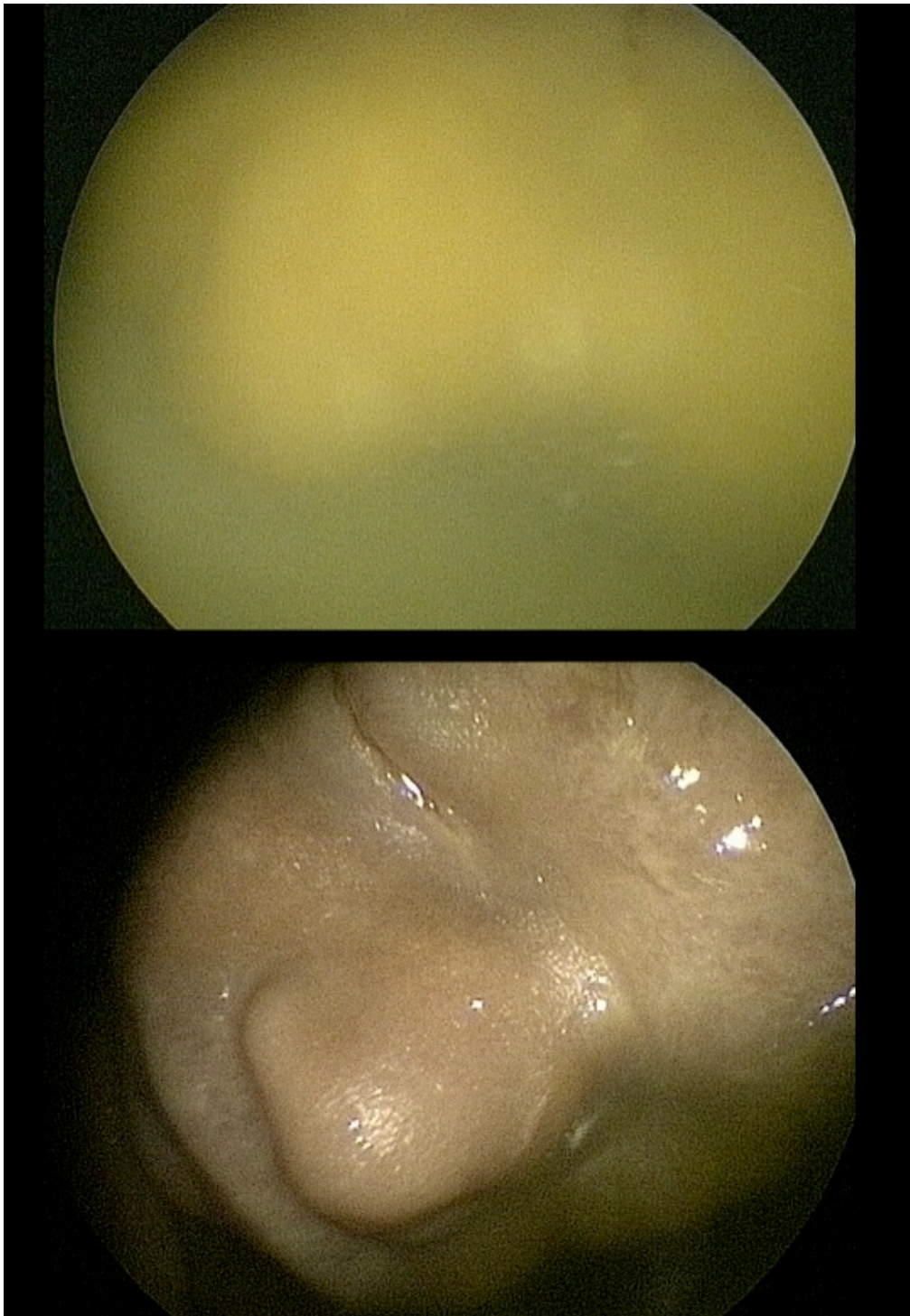
**Oben links:** Initialer Blick in die Amnionhöhle vor Beginn der PACI mit dem Fetoskop im Fruchtwasser.

**Oben rechts:** Dramatische Sichtverschlechterung nach Sickerblutung aus einer Trokareinstichstelle.

**Mitte:** Deutlich verbesserte, klare Sicht nach PACI auf die Plazentaoberfläche mit Fruchtwasserspiegel.

**Unten:** Insufflator mit typischen Geräteeinstellungen im Insufflationsverlauf.

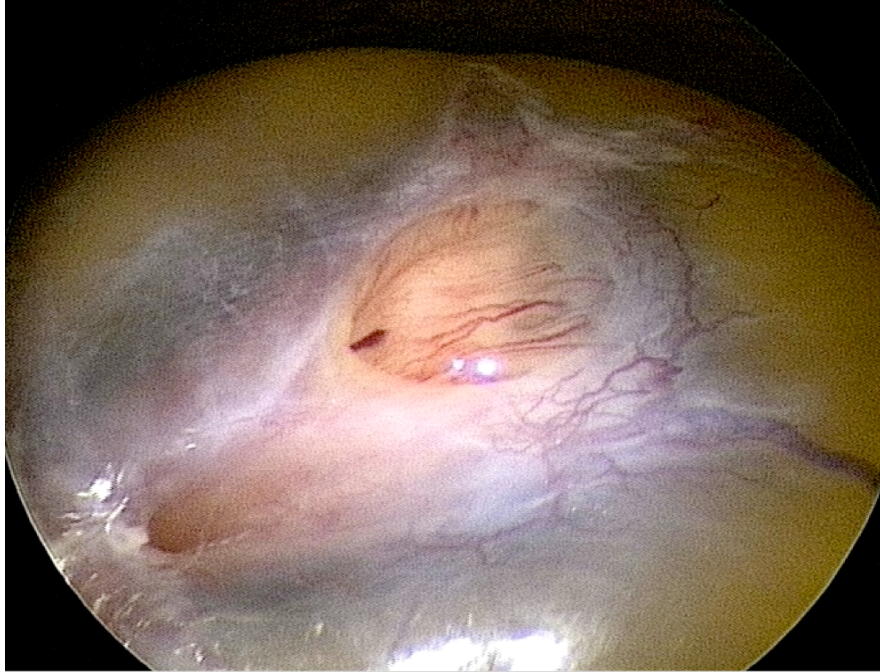




**Abb. 3: Sichtbedingungen im Fruchtwasser vor und nach PACI während eines fetoskopischen Eingriffes**

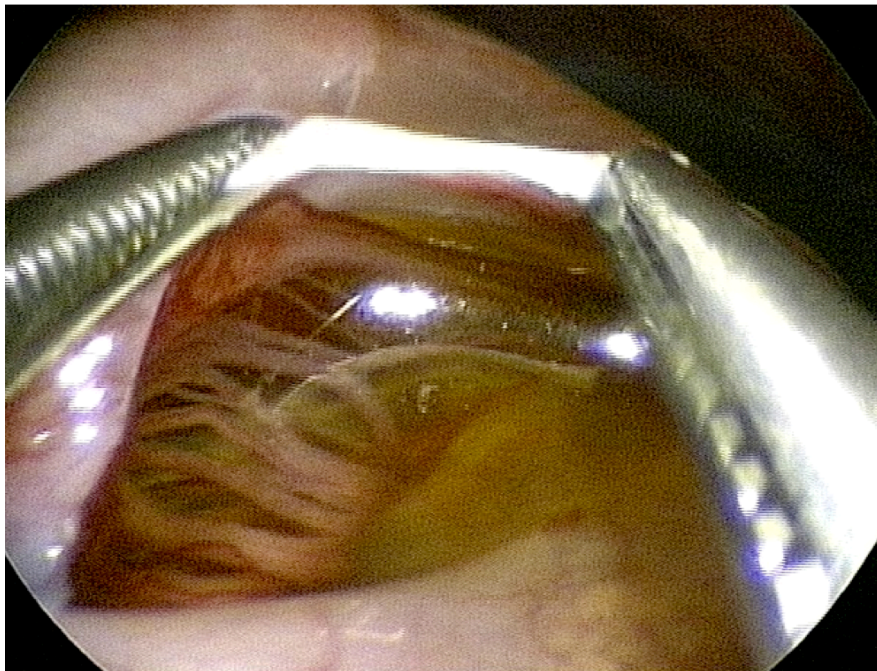
**Oben:** Eingeschränkte Sicht auf das fetale Gesicht durch getrübbtes Fruchtwasser.

**Unten:** Nach Beginn der PACI optimale Sichtbedingungen auf das fetale Gesicht.



**Abb. 4a: Sichtbedingungen unter PACI**

Blick auf eine Myelomeningozele unter optimierten Sichtbedingungen nach Beginn der PACI.



**Abb. 4b: Sichtbedingungen unter PACI**

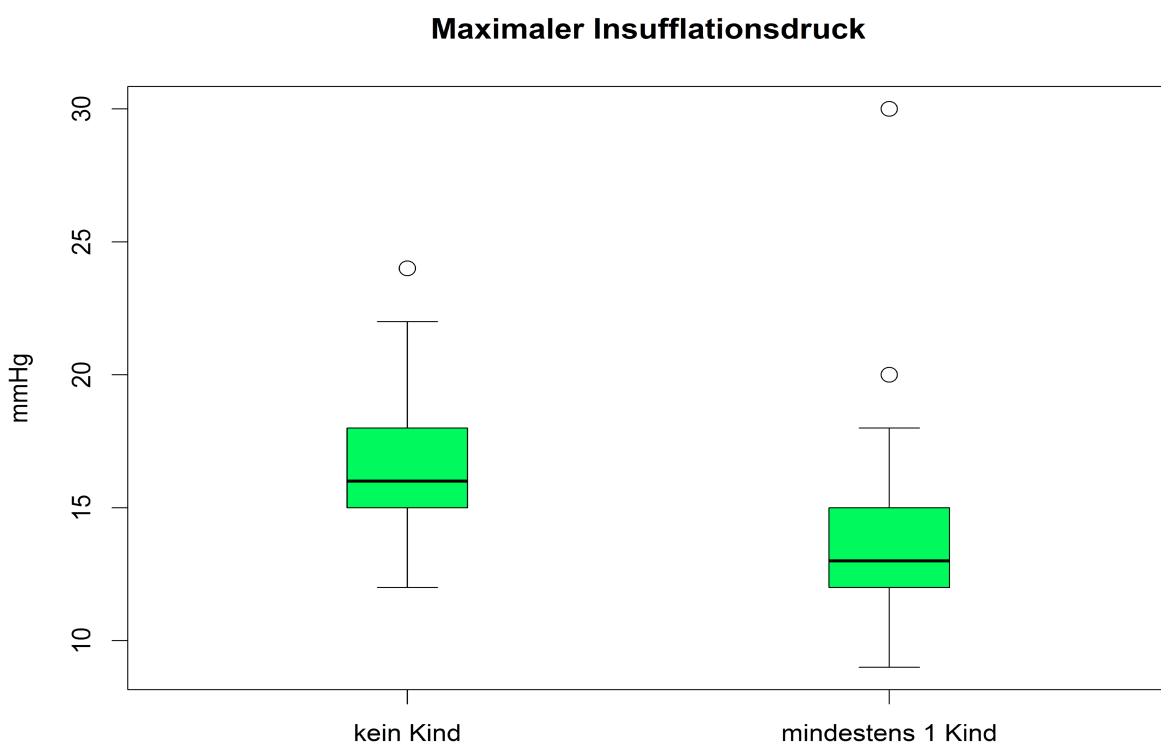
Auch feinste Nervenstrukturen innerhalb der SBA können scharf dargestellt werden, was eine filigrane und sichere Präparation erlaubt.

### 3.4. Insufflationsdruck

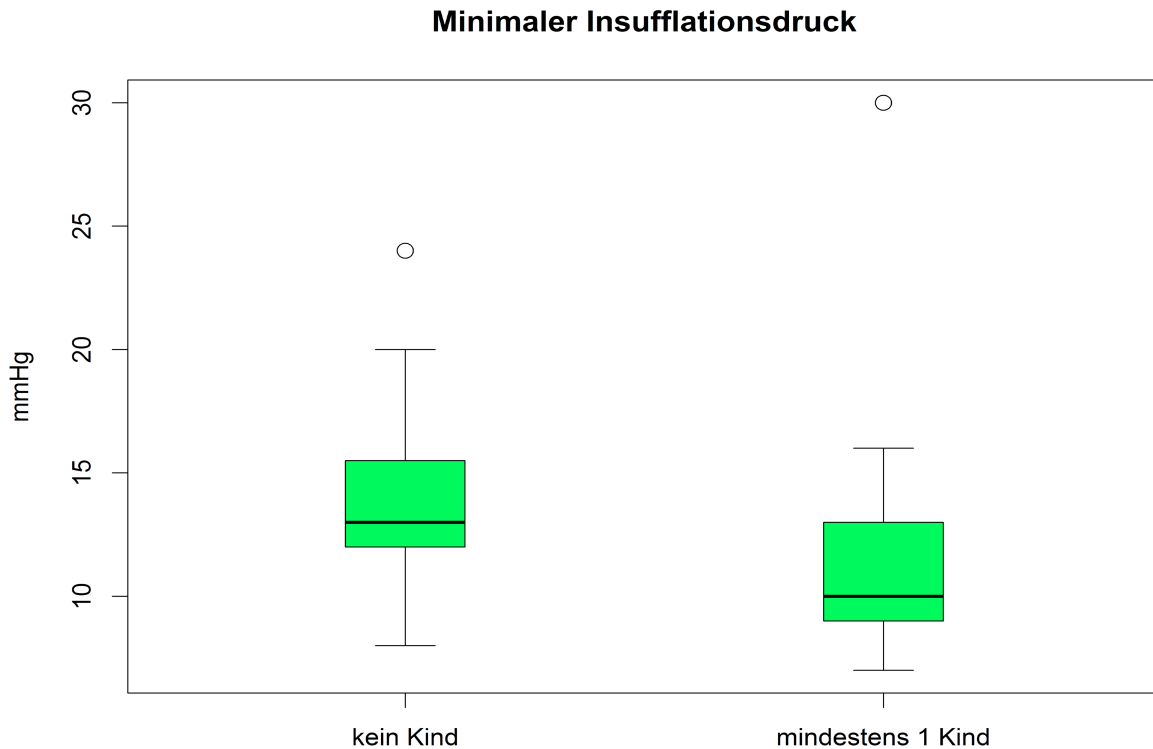
Der zum Gaseinstrom in die Amnionhöhle erforderliche Eröffnungsdruck betrug zwischen 7 und 30 mmHg (Mittelwert 12,4 mmHg; Median 12,0 mmHg). Die maximal verwendeten Druckstärken lagen zwischen 10 und 30 mmHg (Mittelwert 15,3 mmHg; Median 15,0 mmHg). Der maximal erzeugbare Druck des verwendeten, kommerziell erhältlichen Insufflators von 30 mmHg war zur Insufflation der Fruchthöhle in allen 65 Fällen ausreichend.

### 3.5. Notwendiger Insufflationsdruck in Bezug zu mütterlicher Parität

31 Schwangere hatten zuvor noch kein Kind geboren (Gruppe I), 34 Schwangere hatten zuvor mindestens ein Kind geboren (Gruppe II). Der verwendete Maximaldruck in der Gruppe I betrug im Mittel 16,7 mmHg, der Maximaldruck in der Gruppe II betrug im Mittelwert 14,1 mmHg. Hier konnte mit Hilfe eines t-Testes für die Mittelwertgleichheit bei angenommener Varianzgleichheit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,004$ ; Abbildung 5, Tabelle 13).







	t-Test für die Mittelwertgleichheit <i>Varianzgleichheit angenommen</i>		
	Signifikanz (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehler-differenz
<b>Maximaler</b> Insufflationsdruck	0,0041	2,618	0,8786
<b>Minimaler</b> Insufflationsdruck	0,0113	2,445	0,937

**Abb. 5, Tabelle 13: Boxplot-Diagramme zur Darstellung der Mittelwerte von maximalem und minimalem Insufflationsdruck in den Gruppen I und II sowie tabellarische Darstellung der Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter Insufflationsdruck und Parität**

Der Mittelwert des verwendeten Maximaldruckes lag in der Gruppe I (keine Kinder) mit 16,7 mmHg signifikant höher als der entsprechende Mittelwert in der Gruppe II (mit Kindern) mit 14,1 mmHg ( $p = 0,004$ ). Auch der Mittelwert der verwendeten Minimaldrücke lag in Gruppe I mit 13,7 mmHg signifikant höher als der Mittelwert in Gruppe II mit 11,3 mmHg. ( $p = 0,011$ ).

In allen Boxplot-Diagrammen wird der Median als mittiger Querstrich, das 25 bzw 75% Quartil als farbige Box und die 1,5fache Standardabweichung als Balken dargestellt. Markiert sind die Patientinnen, deren Wert als „outlier“ außerhalb der Box lag. Die markierten Fälle sind in den statistischen Berechnungen eingeschlossen.

Auch für den verwendeten Minimaldruck zeigte sich ein signifikant höherer Mittelwert in Gruppe I mit 13,7 mmHg im Vergleich zu Gruppe II mit 11,3 mmHg ( $p = 0,011$ ; Abbildung 5)

### 3.6. Abhängigkeit des Insufflationsdruckes vom mütterlichen BMI

Im Rahmen des 5%-Signifikanzniveaus konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des notwendigen Insufflationsdruckes und dem mütterlichem BMI nachgewiesen werden (Tabelle 14).

	t-Test für die Mittelwertgleichheit <i>Varianzgleichheit angenommen</i>		
	Signifikanz (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehler-differenz
<b>Maximaler</b> Insufflationsdruck	0,144	-1,363	0,922
<b>Minimaler</b> Insufflationsdruck	0,184	-1,306	0,972

**Tabelle 14: Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter Insufflationsdruck und mütterlicher BMI**

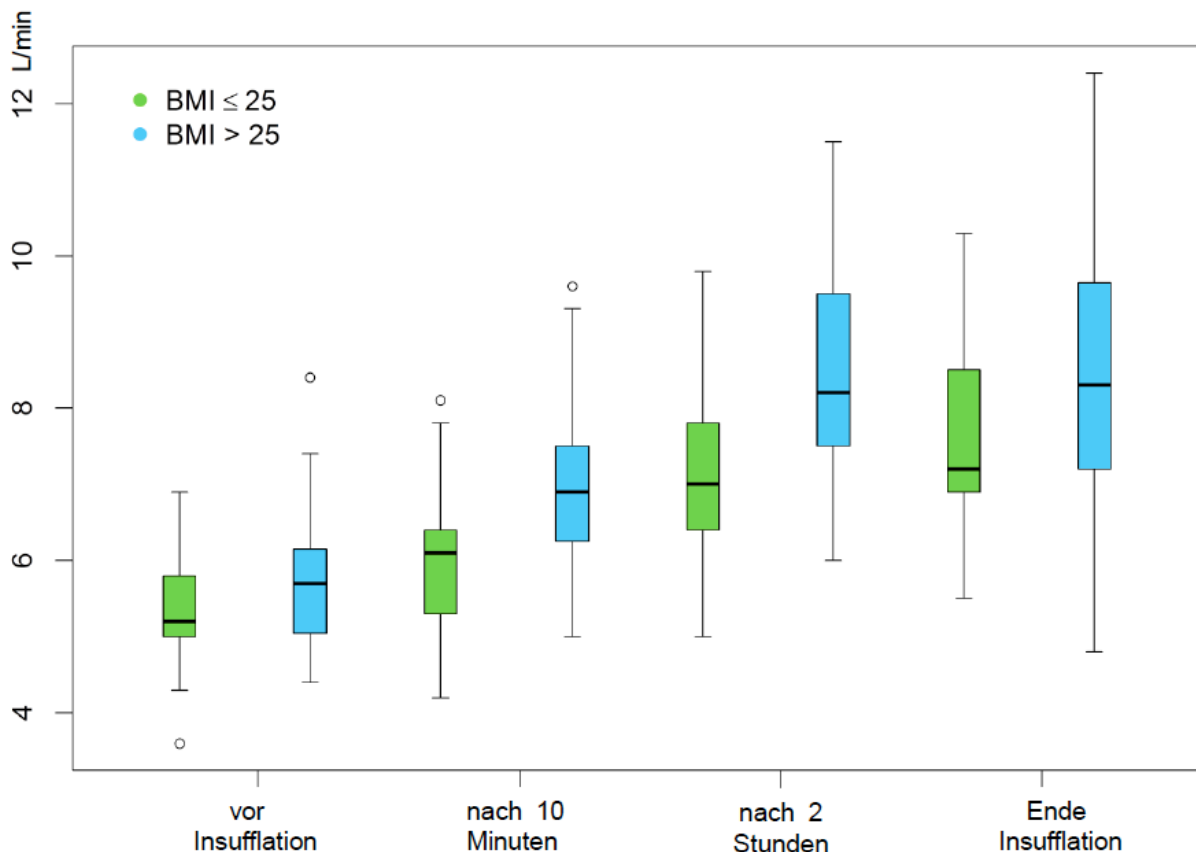
Grundannahme: Unabhängigkeit der Stichproben, zwei BMI-Gruppen:  $\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$  und  $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ . Die berechneten Parameter weisen keinen signifikanten Zusammenhang auf.

### 3.7. Insufflationsdauer

Der Zeitraum der Insufflation betrug zwischen 10 und 275 Minuten (Mittelwert 177,5 Minuten; Median 180,0 Minuten). Kurze und lange Insufflationsdauern wurden gleichermaßen problemlos toleriert.

### 3.8. Maternale Beatmungs- und Kreislaufparameter im Insufflationsverlauf

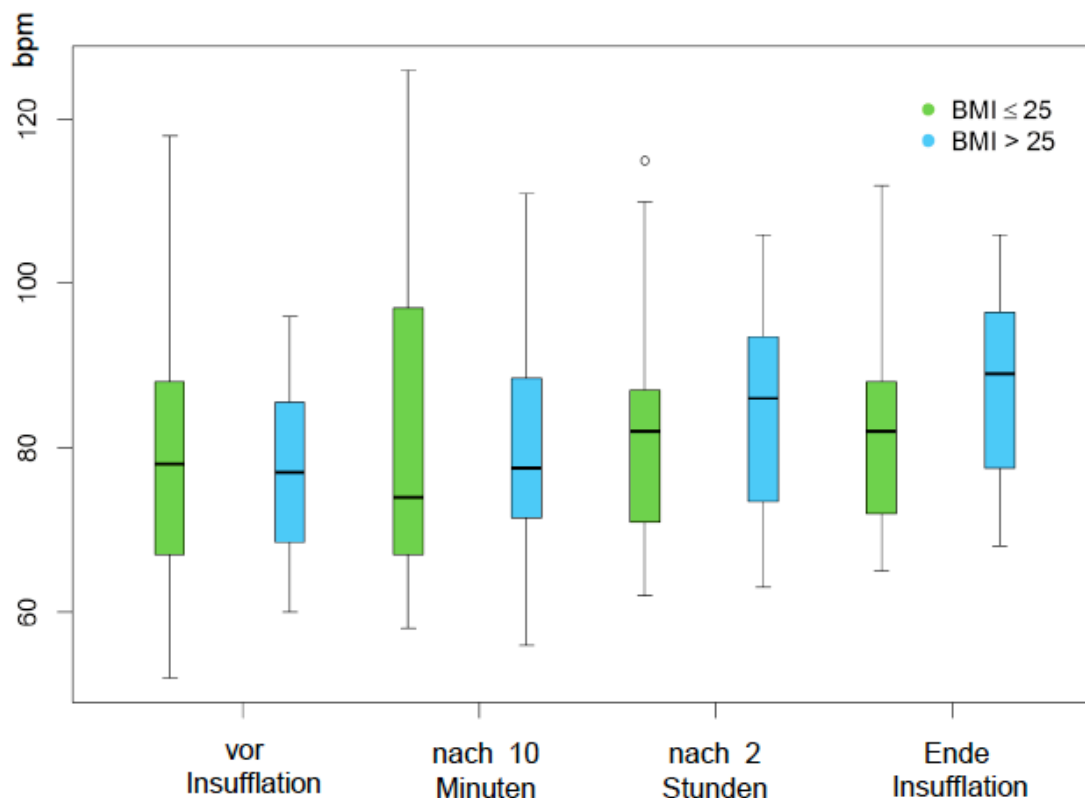
Die Auswertung des AMV zeigt, dass die Schwangeren der BMI-Gruppen ( $\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$  und  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) zwar signifikant unterschiedliche AMV-Niveaus aufweisen, aber die zeitliche Entwicklung der Werte während der Insufflation keine Unterschiede zeigen (Abbildung 6). In beiden Gruppen zeigte sich ein Anstieg im Insufflationsverlauf (Tabelle 3 – Anhang).



**Abb. 6: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte des AMV in den beiden Gruppen  $\text{BMI} \leq$  und  $> 25 \text{ kg/m}^2$  im zeitlichen Verlauf**

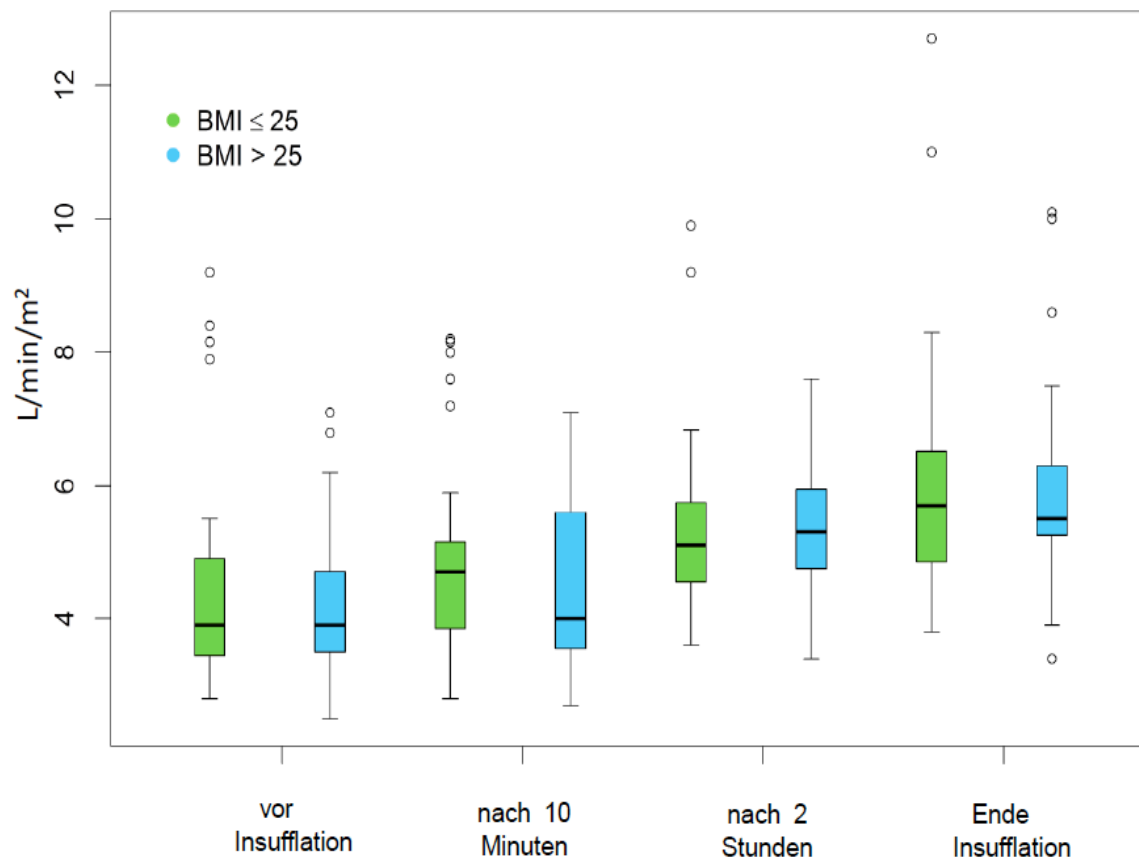
Dargestellt sind die Mittelwerte der AMV in den beiden Gruppen  $\text{BMI} \leq$  und  $> 25 \text{ kg/m}^2$  zu den Zeitpunkten vor Insufflationsbeginn, 10 Minuten nach Insufflationsbeginn, 2 Stunden nach Insufflationsbeginn und zu Insufflationsende. Sie unterscheiden sich signifikant im Niveau ( $p < 0,001$ ), weisen zwischen beiden Gruppen aber keine Unterschiede in ihrer zeitlichen Entwicklung auf. Kreisförmig markiert sind die Patientinnen, deren Wert außerhalb des 75% Quartils lag. Unter diesen Fällen ist eine Patientin (Fall ID 50) mit kurzer OP-Dauer und Insufflationszeit von nur 10 Minuten, deren erhöhtes AMV nach 10 Minuten im Rahmen der Narkoseausleitung zu werten ist. Die markierten Fälle sind in den statistischen Berechnungen eingeschlossen.

Herzfrequenz und Cardiac Index stiegen mit zunehmender Insufflationsdauer in beiden BMI-Gruppen leicht an (Tabellen 4 und 6 - Anhang). Hier zeigt sich kein signifikanter Niveau-Unterschied bei gleichem zeitlichem Effekt auf die Variable (Abbildung 7 und 8). Die Zahl der ausgewerteten Datensätze liegt für den Cardiac Index bei 55.



**Abb. 7: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Herzfrequenz in den Gruppen BMI ≤ und > 25 kg/m<sup>2</sup> im zeitlichen Verlauf**

Dargestellt sind die Mittelwerte der HF in den beiden Gruppen BMI ≤ und > 25 kg/m<sup>2</sup> zu den Zeitpunkten vor Insufflationsbeginn, 10 Minuten nach Insufflationsbeginn, 2 Stunden nach Insufflationsbeginn und zu Insufflationsende. Es zeigt sich kein signifikanter Niveau-Unterschied ( $p = 0,658$ ). Beide Gruppen weisen einen leichten Anstieg im Zeitverlauf auf. Auch in diesem Diagramm ist diejenige Patientin mittels Kreis markiert, deren Wert außerhalb des 75% Quartils lag. Bei dieser Patientin (Fall ID 35) lag ein hohes maternales Stressniveau mit bereits präoperativ und über den gesamten OP-Verlauf tachykarder Herzfrequenz vor. Der markierte Fall ist in den statistischen Berechnungen eingeschlossen.



**Abb. 8: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte des Cardiac Index in den Gruppen BMI ≤ und > 25 kg/m<sup>2</sup> im zeitlichen Verlauf**

Dargestellt sind die Mittelwerte des Cardiac Index in den beiden Gruppen BMI ≤ und > 25 kg/m<sup>2</sup> zu den Zeitpunkten vor Insufflationsbeginn, 10 Minuten nach Insufflationsbeginn, 2 Stunden nach Insufflationsbeginn und zu Insufflationsende. Es zeigt sich kein signifikanter Niveau-Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,243$ ) bei leichtem Anstieg des Cardiac Index über die Insufflationsdauer. Die Auswertung beinhaltete die Daten von 55 Patienten. Unter den markierten Fällen, deren Einzelwerte außerhalb des 75% Quartils liegen, wurde bei zwei (Fall ID 6 und 18) ein bereits präoperativ deutlich erhöhtes Stressniveau beschrieben. Die markierten Fälle sind in den statistischen Berechnungen eingeschlossen.

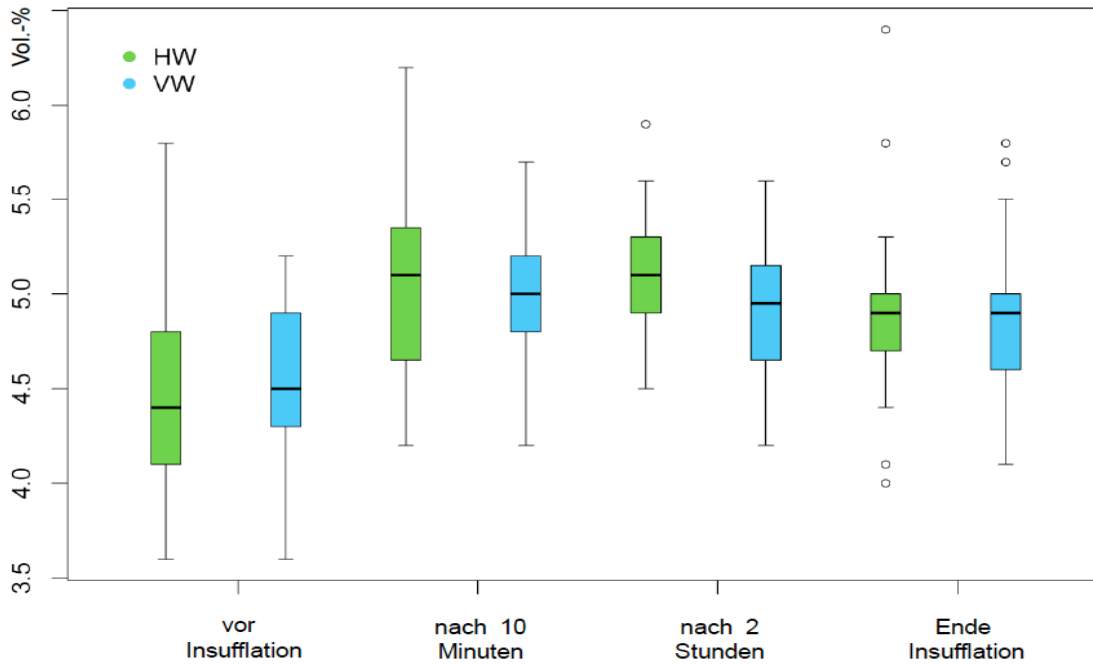


Die  $\text{etCO}_2$  zeigte ebenfalls keinen signifikanten Niveauunterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,108$ ) bei dem Cardiac Index ähnlichem zeitlichen Verlauf mit initial mildem Anstieg (Tabelle 5 – Anhang).

Der ZVD stieg in den ersten 10 Minuten an, um nach zwei Stunden unter den Ausgangswert zu sinken und sich auf diesem Niveau bis Insufflationsende zu halten (Tabelle 7 – Anhang). Die beiden BMI-Gruppen liegen in ihrer zeitlichen Entwicklung nicht auf statistisch signifikant anderen Niveaus ( $p = 0,387$ ). Die Zahl der ausgewerteten Datensätze liegt bei 40. Einen ähnlichen Verlauf mit initialem Anstieg gefolgt von einem dezenten Abfall auf den Ausgangswert zeigten auch der systolische ( $p = 0,129$ ) und diastolische ( $p = 0,013$ ) Blutdruck (Tabelle 8 – Anhang). Auch hier liegt die Zahl der ausgewerteten Datensätze bei 40.

### 3.9. Maternale Kohlendioxid-Resorption in Bezug zur Plazentaposition

Die statistische Auswertung der end-tidalen Kohlendioxid-Konzentration ( $\text{etCO}_2$ ) im zeitlichen Verlauf der Intervention zeigte keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit zur Lokalisation der Plazenta an Uterusvorder- oder hinterwand. Jedoch wurden im zeitlichen Verlauf ein milder Anstieg in den ersten 10 Minuten nach Insufflationsbeginn und ein dezentes Absinken der Konzentration bis Insufflationsende beobachtet (Abbildung 9, Tabelle 15). Die Zahl der ausgewerteten Datensätze liegt bei 56.



	t-Test für die Mittelwertgleichheit <i>Varianzgleichheit angenommen</i>		
	Signifikanz (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz
etCO <sub>2</sub> vor Insufflation	0,709	-0,049	0,133
etCO <sub>2</sub> nach 10 Minuten Insufflation	0,640	0,055	0,117
etCO <sub>2</sub> nach 2 Stunden Insufflation	0,0509	0,193	0,097
etCO <sub>2</sub> nach Ende der Insufflation	0,477	0,094	0,131

**Abb. 9, Tabelle 15: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte der etCO<sub>2</sub> im zeitlichen Insufflationsverlauf in den Gruppen Vorder- und Hinterwandplazenta sowie tabellarische Darstellung der Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter etCO<sub>2</sub> und Plazentalokalisation**

Dargestellt sind in beiden Gruppen die vier Zeitpunkte „vor Insufflation“, „zehn Minuten nach Insufflationsbeginn“, „zwei Stunden nach Insufflationsbeginn“ und „bei Ende der Insufflation“. Die Mittelwerte weisen einen zeitlichen Verlauf auf. Ein signifikanter Zusammenhang der etCO<sub>2</sub> von der Plazentalokalisation ist nicht nachweisbar. Ausgewertet wurden 56 Datensätze. Markiert sind die Patientinnen, deren Wert außerhalb des 75% Quartils lag. Im Fall mit dem Höchstwert von 6,4 Vol.-% (Fall ID 52) lag zu Insufflationsende ein niedriges AMV vor, das den etCO<sub>2</sub>-Anstieg erklärt. Alle Fälle sind in den statistischen Berechnungen eingeschlossen.

### 3.10. Auftreten von Gasleckagen in das mütterliche Abdomen in Abhängigkeit von Insufflationsdruck und mütterlichem BMI

Bei 18 der 65 Operationen (27,7 %) trat im Verlauf kontinuierlich Kohlendioxid aus der Fruchthöhle in das mütterliche Abdomen aus. Dieses Gasleck oder die in diesen Fällen erforderliche Entlüftung der mütterlichen Bauchhöhle über eine 14 gauge - Braunüle hatte in keinem Fall negative Auswirkungen auf Mutter oder Kind und führte umgehend zur Wiederherstellung zum Operieren ausreichender Platzbedingungen.

Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem maximal verwendeten Insufflationsdruck und dem Auftreten eines Gaslecks nachgewiesen werden ( $p = 0,32$ ).

Auch für die Parameter BMI und Auftreten eines Gaslecks konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,33$ ).

### 3.11. Insufflationsbedingte mütterliche und kindliche Komplikationen

Bei keiner der 65 untersuchten Interventionen kam es zu insufflationsbedingten maternalen oder fetalen Komplikationen.

Als mögliche insufflationsbedingte kindliche Komplikationen der PACI wurde das intraoperative Versterben eines Feten oder das Auftreten neonataler ZNS-Symptome definiert. Dazu zählt die Porencephalie, Epilepsie und Zerebralparesen.

Eines der 65 Kinder (Tabellen 1-8 – Anhang, Fall ID 1) verstarb in den ersten Lebensmonaten an fehlendem Atemantrieb bei ausgeprägter Chiari II- Malformation. Ein Zusammenhang zur Kohlendioxid-Insufflation konnte nicht hergestellt werden.

Ein weiteres Kind (Tabellen 1-8 – Anhang, Fall ID 18) verstarb nach Entbindung in der 35+1 SSW im Rahmen seiner erst postoperativ diagnostizierten Trisomie 13 – eine unerwartete Diagnose bei sonoanatomisch vor der Operation isoliert erscheinender SBA. Die Eltern hatten sich gegen eine präoperative Karyotypisierung entschieden.

In einem Fall (Tabellen 1-8 – Anhang, Fall ID 26) wurde erst drei Wochen postpartal eine Porencephalie mittels MRT und Schädelsonographie diagnostiziert. Diese hypoxische Hirnschädigung war am ehesten mit einem protrahierten Geburtsverlauf erklärbar.

Ein Fetus (Tabellen 1-8 – Anhang, Fall ID 48) verstarb sechs Tage postinterventionell an einer Infektion. Auch hier besteht kein Zusammenhang zur PACI, wenn auch die pränatale Intervention eindeutig die Ursache der Infektion war. Weitere pränatale Infektionen sind im gesamten Kollektiv nicht aufgetreten.

Bei allen überlebenden 61 Kindern konnten durch postnatal durchgeführte zerebrale Magnetresonanztomographie- und Ultraschalluntersuchungen sowie durch klinische Untersuchungen pathologische neurologische Befunde, die auf die PACI zurückgeführt werden könnten, ausgeschlossen werden.

## 4. Diskussion

Die „*Percutaneous partial amniotic carbon dioxide insufflation*“ (PACI) hat sich als essentielle Voraussetzung für die Durchführung eines minimal-invasiven fetoskopischen Patchverschlusses bei fetaler Spina bifida aperta erwiesen, da durch sie eine ausgezeichnete Sicht auf das fetoskopische Operationsfeld möglich wird. Die im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv durchgeführte Analyse apparativ gemessener Beatmungs- und Kreislaufparameter sowie der Schwangerenanamnese zeigt, dass die Methode hierbei für Mutter und Fetus sicher angewendet werden kann.

Erfreulich ist die Dauer der Fortführung der Schwangerschaft nach PACI-unterstützten fetoskopischen Eingriffen. So entbinden vorgeburtlich mittels PACI fetoskopisch operierte Schwangere im Mittel erst zwei Monate nach der Operation in der 34. Schwangerschaftswoche. Zu diesem Gestationsalter treten schwere frühgeburtsbedingte Komplikationen kaum noch auf.

Während aus hämodynamischen Erwägungen beim in der Abdominalchirurgie verwendeten Pneumoperitoneum ein maximaler Druck von 15 mmHg nicht überschritten werden sollte, sind zur erfolgreichen Etablierung der PACI in Einzelfällen Drücke von bis zu 30 mmHg erforderlich. Dieser Unterschied erklärt sich durch die mitunter sehr hohe Wandspannung durch den Tonus der Uterusmuskulatur oder durch eine übermäßige Fruchtwassermenge (Polyhydramnion). Zudem erzeugen der mehr oder weniger gefüllte oder geblähte Darm sowie die Bauchwand selbst von außen Druck auf den Uterus.

Es fand sich ein signifikanter, wenn auch geringer Unterschied zwischen Nulliparae, die einen im Mittel um 3 mmHg höheren maximalen Insufflationsdruck benötigten, und solchen Schwangeren, die in ihrer Vergangenheit schon eines oder mehrere Kinder geboren hatten. Im Mittel war jedoch zur Durchführung der PACI auch in unserem Kollektiv ein Maximaldruck von 15 mmHg ausreichend.

Überraschend war, dass bei Vorliegen eines höheren BMI trotz größerer Weichteilmasse kein signifikant höherer maximaler Insufflationsdruck benötigt wurde. Sowohl für den Eröffnungs- als auch den Maximaldruck konnte kein statistisch relevanter Unterschied in den Gruppen  $\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$  und  $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$  nachgewiesen werden. Die Volumendehnbarkeit von Uterus- und Bauchwand sowie

die Parität scheinen somit eine größere Rolle für den benötigten Insufflationsdruck zu spielen als die Dicke der maternalen Bauchdecke.

Über den Verlauf der meistens mehrstündigen fetoskopischen Operationen ist ein kontinuierliches Ausströmen von CO<sub>2</sub> entlang der Trokare in die maternale Bauchhöhle nicht immer vermeidbar. Handelt es sich hierbei um eine geringe Gasmenge, wird diese über das Peritoneum komplett resorbiert und nimmt keinen Einfluss auf das Volumen der Fruchthöhle. Ist das Gasleck dagegen so groß, dass sich zunehmend CO<sub>2</sub> in der mütterlichen Peritonealhöhle anreichern kann, kommt es durch den hiermit einhergehenden Druckangleich zwischen Peritonealhöhle und Fruchthöhle zur progressiven Abnahme des Fruchthöhlenvolumens (Kohl 2004 a).

Um den Eingriff technisch weiterführen zu können, muss das in der Peritonealhöhle akkumulierte Gas über eine durch die mütterliche Bauchwand eingestochene Braunüle entlüftet werden; ein Manöver welches in unserer Kohorte bei etwa einem Viertel der Schwangeren (Kohl 2004 a) durchgeführt werden musste. Unerwarteterweise fand sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines entlüftungsbedürftigen Gaslecks und der Höhe des Insufflationsdrucks. Auch bei Vorliegen eines höheren mütterlichen BMI wurde aufgrund des notwendigerweise raumgreifenderen Instrumentierens zunächst ein häufigeres Auftreten von Gasleckagen vermutet. Auch diese Annahme konnte statistisch nicht belegt werden.

Um eine Änderung der mütterlichen Beatmungsparameter als mögliches frühes Zeichen einer übermäßigen Kohlendioxid-Resorption oder eines embolischen Geschehens zu erfassen, wurden diese auch im zeitlichen Verlauf der Insufflation untersucht und statistisch in den beiden Gruppen BMI  $\leq$  und  $> 25 \text{ kg/m}^2$  ausgewertet. Neben der etCO<sub>2</sub> und dem AMV wurden auch die maternale Herzfrequenz, der Cardiac Index, der ZVD und der Blutdruck untersucht.

Der Cardiac Index als Parameter zur Beurteilung der Herzleistung stieg mit zunehmender Insufflationsdauer in beiden Gruppen leicht an, ohne klinisch kritische Werte zu erreichen. Ein plötzliches Absinken des Cardiac Index, wie es etwa bei einer akuten Herzinsuffizienz im Rahmen einer Gasembolie oder bei einem bei hohem Insufflationsdruck plötzlichen intraamnialen Gasverlustes in die mütterliche Bauchhöhle durch sofortige Abnahme des venösen Rückflusses zu erwarten wäre, wurde in keinem Fall beobachtet.

Auch die maternale Herzfrequenz stieg mit zunehmender Insufflationsdauer in beiden Gruppen nur dezent an und erreichte ebenso nie kritische Werte. Insbesondere der Grenzwert von 100 Schlägen pro Minute, wie er im Wells-Score zur Risikostratifizierung einer Lungenarterienembolie definiert wird (Wells et al. 2001), wurde nie überschritten.

Auch der ZVD stieg in beiden Gruppen in den ersten 10 Minuten an, um nach zwei Stunden bis zum Insufflationsende unter den Ausgangswert zu sinken. Einen ähnlichen Verlauf mit initialem Anstieg gefolgt von einem dezenten Abfall auf den Ausgangswert zeigte in beiden Gruppen auch der systolische Blutdruck. Der diastolische Blutdruck stieg initial leicht an und hielt sich über den Operationsverlauf auf diesem Niveau.

Die jeweilige zeitliche Entwicklung von CI, maternaler Herzfrequenz und ZVD ist bei beiden BMI-Gruppen ähnlich, wenn auch auf einem statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Niveau. Grundsätzlich sind Blutdruck und ZVD Messwerte, die leicht durch Narkoseführung- und tiefe oder Lagerungsmaßnahmen beeinflussbar sind. Geringfügige zeitliche Änderungen wie sie im Rahmen der hier erhobenen Daten auftreten stehen möglicherweise nicht in einem systematischen Zusammenhang mit der PACI.

Die Sorge eines Risikoanstieges für eine klinisch relevante maternale oder fetale Gasembolie oder eine übermäßige maternale oder fetale Retention des Insufflationsgases bei Vorliegen einer Vorderwand-Plazenta, die bedingt durch die Rückenlage der Patientin in direktem Kontakt mit dem Insufflationsgas steht, erwies sich als unbegründet. Unabhängig von der Plazentaposition zeigte die maternale end-expiratorische Kohlendioxid-Konzentration einen milden Anstieg in den ersten 10 Minuten nach Insufflationsbeginn; im weiteren Verlauf sank sie bis zum Insufflationsende wieder ab, ohne den Ausgangswert wieder zu erreichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied der end-expiratorischen Kohlendioxid-Konzentration in Abhängigkeit von den beiden unterschiedlichen Plazentapositionen konnte nicht nachgewiesen werden.

Wie bereits in der etablierten endoskopischen Bauchchirurgie kommt es aufgrund der guten Resorbierbarkeit von Kohlendioxid über das Peritoneum und die Plazenta auch bei Anwendung der PACI zu einem Anstieg des mütterlichen etCO<sub>2</sub>. Die beobachteten

Änderungen lagen jedoch alle in einem klinisch unbedenklichen, weil geringen Rahmen, der von den schwangeren Patientinnen gut toleriert wurde; auch deshalb, weil sie anästhesiologisch durch milde Hyperventilation umgehend ausgeglichen werden konnten. Folglich stieg in beiden Gruppen auch das Atemminutenvolumen (AMV) über den Insufflationszeitraum.

Auch über die fetale Haut und Amnionmembranen mit ihrer bekannt hohen Permeabilität (Jang et al. 1992) scheint eine Aufnahme des Kohlendioxides in den Fetus mit nachfolgender Hyperkapnie denkbar. Untersuchungen an schwangeren Schafen zeigten, dass eine Amnioinsufflation mit Kohlendioxid eine schwere fetale Hyperkapnie und Azidose erzeugen kann (Gratacós et al. 2001, Luks et al. 1993, Saiki et al. 1997). Diese tierexperimentellen Eingriffe wiesen zudem jedoch einen unserem perkutanen fetoskopischen Setup gegenüber entscheidend anderen Ablauf auf: nach maternaler Laparatomie wurde der Uterus vor die Bauchdecke luxiert, bevor die Insufflationsschleusen durch die Uteruswand in die Amnionhöhle geführt wurden. Somit war der Uterus während des Insufflationsvorganges nicht von der mütterlichen Bauchhöhle umgeben, wie bei der perkutanen Fetoskopie, und konnte so selbst bei niedrigen Insufflationsdrücken leicht überdehnt werden. Die beim Schaf im Vergleich zur menschlichen Anatomie typischerweise dünnere Uteruswand begünstigt diese Überdehnung noch.

Ein weiterer wichtiger Unterschied vom Mensch zum Schafmodell liegt im Aufbau der Plazenta. Die syndesmochoriale Plazentaanatomie beim Schaf weist Kotyledonen auf, zwischen denen die Plazentagefäße frei entlang der Amnionmembranen verlaufen. Wird dieser Plazentatyp im Rahmen der Insufflation überdehnt, werden die Plazentagefäße überstreckt und ihre Lumina eingeengt. Die fetoplazentare Durchblutung kann so deutlich eingeschränkt und so Grund der beschriebenen fetalen Azidose werden.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen, weil hämochorialen Plazentaarchitektur beim Menschen und der etwas dickeren, schwerer dehnbaren Uteruswand ist das Risiko einer Hyperkapnie und Azidose beim humanen Fetus als geringer einzuschätzen (Weinbach 2010). Zwar erfolgt bislang während der Amnioninsufflation kein Einblick in den fetalen Säure-Basen-Status, da eine solche Messung nur invasiv möglich ist und somit Risiken birgt. Die bisherigen, auch nach langen Insufflationszeiträumen unauffälligen postnatalen klinischen und apparativen neurologischen Untersuchungen



auf hämorrhagische oder hypoxämische zentralnervöse Läsionen der überlebenden Kinder unterstützen jedoch diese Annahme – insbesondere wohl auch deshalb, weil eine PACI-induzierte Hyperkapnie bei den maschinell beatmeten Patienten nicht auch noch mit einem Sauerstoffmangel einhergeht. Tierexperimentelle Studien lassen zudem vermuten, dass sich durch maternale Hyperventilation auch eine PACI-induzierte fetale Azidose abschwächen lässt (Saiki et al. 1997).

Auch eine in der Frühphase der PACI-Anwendung durchgeführte Auswertung 37 unterschiedlicher fetoskopischer Eingriffe wie Laserablationen bei schwerem Zwillingstransfusionssyndrom oder Tracheal-Ballonokklusionen zur Behandlung von pulmonaler Hypoplasie bei angeborener, lebensbedrohlicher Zwerchfellhernie (Kohl et al. 2010 a) erbrachte keinen Hinweis auf eine fetale Schädigung durch die Kohlendioxidinsufflation. Hier wurden selbst ausgedehnte Insufflationszeiträume bis zu 480 Minuten problemlos toleriert.

Das Insufflationsmedium Kohlendioxid hatte sich zuvor auch tierexperimentell als sicher im Rahmen der PACI erwiesen. So konnte an 6 schwangeren Schafen gezeigt werden, dass bei Insufflation der Fruchthöhle mit Kohlendioxid und strikter Vermeidung einer Überdehnung der Uteruswand - durch engmaschige Kontrollen von Insufflationsdruck und Uterusvolumen - bei rein perkutanem Vorgehen, histologisch keine Schädigung des fetalen Gehirns nachweisbar ist und sich die neugeborenen Schafe klinisch unauffällig verhalten (Kohl et al. 2010 b).

Unsere klinischen Beobachtungen ergeben ähnliche Befunde: So wurden unter den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 65 Kindern keine potentiell PACI-bedingten neurologischen Auffälligkeiten festgestellt. Zwar verstarben vier von Ihnen in den ersten Lebenstagen bis -monaten nach der Geburt; ein kausaler Zusammenhang mit der PACI war allerdings nicht herzustellen.

Der notwendige Insufflationsdruck und die Sorge vor einer möglichen, potentiell lebensbedrohlichen Gas- oder Fruchtwasserembolie waren Gründe für die bislang seltene Nutzung der PACI im Rahmen fetoskopischer Operationen. Die Analyse der 65 Interventionen dieser Arbeit zeigte ermutigenderweise keine solch schwere Komplikation.

Neben den 65 im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten durchweg komplikationslosen Anwendungen der PACI im Rahmen der ausgewerteten Interventionen verfügt die

Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Kohl aus vorherigen fetoskopischen Eingriffen über weitere klinische Erfahrungen mit der Verwendung der PACI. Einige davon lassen auf die Sicherheitsgrenzen der Methode schließen und werden daher in dieser Arbeit kurz vorgestellt und diskutiert.

So war im Rahmen einer diagnostischen Fetoskopie ein gasembolisches Ereignis nicht vollständig auszuschließen. Hier trat durch eine Fehleinstellung am Insufflator ein rapider intraamniotischer Druckanstieg auf 30 mmHg auf. Erfreulicherweise normalisierten sich die mütterlichen Beatmungsparameter und Vitalzeichen nach sofortiger Reduktion des Insufflationsdruckes und milder Hyperventilation innerhalb von nur zwei Minuten vollständig. Auch wurden keine postinterventionellen mütterlichen oder fetalen Auswirkungen beobachtet. Ein solcher Anwendungsfehler ist durch einen optimierten Operationsablauf und technisch geschultes Personal vermeidbar. Eine massive Erhöhung des intraamniotischen Drucks wird zudem durch das Sicherheitsventil des verwendeten Insufflators verhindert. Das Gerät gibt einen Alarm aus, wenn der eingestellte Druck für drei Sekunden um 5 mmHg überschritten wird. Nach weiteren 1,5 Sekunden öffnet das Gerät das Überdruckventil und baut den Druck aktiv ab.

In einem anderen Fall dagegen, bei dem plötzliche starke Uteruskontraktionen mit rapiden intraamniotischen Druckanstiegen durch akzidentielle Gaben von Noradrenalinboli zur maternalen Hypotensionstherapie ausgelöst wurden, kam es zu keiner maternalen oder fetalen Beeinträchtigung. Um derartige intraoperative Uteruskontraktionen zu vermeiden sollte eine Katecholamintherapie einer aufgrund der notwendigen Narkose auftretenden maternalen Hypotension immer nur mit Adrenalin durchgeführt werden. Adrenalin mit seiner überwiegenden Affinität zu den  $\beta$ -Rezeptoren der glatten Uterusmuskulatur hemmt die unerwünschten Kontraktionen und ist somit für den Einsatz im Rahmen fetoskopischer Operationen besser geeignet.

In drei Fällen wurden auch beim Auftreten von instrumentenbedingten wenigen Millimeter im Durchmesser betragenden Verletzungen der Plazentaoberfläche keine gasembolischen Komplikationen beobachtet. Obwohl diese Blutungen geringgradig und zu keinem Zeitpunkt hämodynamisch relevant waren, wurden die Operationen zur mütterlichen Sicherheit abgebrochen.

In einem weiteren Fall trat nach transplazentarer Trokarpositionierung eine starke Plazentablutung auf. Trotz des hohen bei diesem Eingriff notwendigen

Insufflationsdrucks von bis zu 25 mmHg blieb ein gasembolisches Ereignis aus.

Sogar im 1999 von Bruner et al. publizierten Extremfall einer Plazentaablösung mit akuter großflächiger Exposition des maternalen Gefäßsystemes bei kohlendioxidinsufflierter Amnionhöhle wurde keine relevante Gas- oder Fruchtwasserembolie beschrieben. Diese Erfahrungen relativieren die Sorge vor einer Gasembolie selbst bei Auftreten einer Blutungskomplikation durch Verletzung der Plazenta.

Auch bei weiteren 55 fetoskopischen Eingriffen bei SBA, die zwischen Januar 2014 und der Fertigstellung dieser Arbeit im Januar 2016 von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Kohl durchgeführt wurden, wurden keine PACI-assoziierten Komplikationen festgestellt.

Zusammenfassend erweist sich die PACI bislang als weitgehend sichere Methode zur Verbesserung der Sichtbedingungen bei der minimal-invasiven Fetalchirurgie an Ungeborenen mit SBA. Sie ist zudem über eine weite Spanne an Gestationsalter anwendbar. Dennoch sind bei einer solch jungen Methode mit bislang begrenzter klinischer Erfahrung weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und längerer Nachuntersuchungsspanne notwendig.

## 5. Zusammenfassung

Komplexe fetoskopische Eingriffe erfordern zwingend optimale Sichtbedingungen. Um diese zu realisieren, wurde die von Kohl zuvor tierexperimentell entwickelte perkutane partielle intraamniotische Kohlendioxidinsufflation (PACI) in 65 fetoskopischen Operationen zur Patch-Deckung bei fetaler Spina bifida aperta (SBA) eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden das Auftreten von maternalen oder fetalen Komplikationen durch PACI untersucht sowie erstmalig auch während der Eingriffe erhobene Insufflationsdaten sowie maternale Kreislauf- und Beatmungsparameter unter Berücksichtigung von maternalem BMI, Parität und Plazentaposition statistisch ausgewertet.

Die PACI verlief in allen 65 Fällen komplikationslos und ermöglichte eine überlegen klarere visuelle Darstellung des Fruchthöhleninhalts im Gegensatz zur Sicht im Fruchtwasser. Nach PACI konnte die Schwangerschaft für durchschnittlich 67 Tage fortgeführt werden. Der mittlere Zeitpunkt der Entbindung nach PACI liegt bei 33+0 SSW. Nach Erreichen dieses Gestationsalters sind die Risiken der Frühgeburtlichkeit bereits gering. Dies trägt zum guten fetalen Outcome bei. Bei keinem der 65 untersuchten Fälle wurden PACI-assoziierte fetale Komplikationen festgestellt. Zwei Kinder verstarben im Rahmen ihrer Grunderkrankung, eines nach protrahiertem Geburtsverlauf, ein weiteres infektionsbedingt.

Der im Vergleich zum Pneumoperitoneum höhere notwendige Insufflationsdruck und die Sorge vor einer möglichen, potentiell lebensbedrohlichen Gas- oder Fruchtwasserembolie waren Gründe für die bislang seltene Nutzung der Gasinsufflation der Amnionhöhle im Rahmen fetoskopischer Operationen. Die Auswertung der 65 Interventionen dieser Arbeit zeigte ermutigenderweise keine solche schwere Komplikation.

So erweist sich die PACI bislang als weitgehend sichere Methode zur Verbesserung der Sichtbedingungen bei der minimal-invasiven Fetalchirurgie an Ungeborenen mit SBA. Sie ist zudem über eine weite Spanne an Gestationsalter anwendbar. Dennoch sind bei einer solch jungen Methode mit bislang begrenzter klinischer Erfahrung weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und längerer Nachuntersuchungsspanne notwendig.

## 6. Anhang

**Tabelle 1** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten, Plazentasitz, Operations- sowie Entbindungs-Zeitpunkte

ID	BMI	Vorherige Kinder	Maternales Alter	Plazenta- Sitz	OP SSW	Entbindung SSW
1	32	1	22	VW	25+0	34+0
2	22	2	34	HW	24+6	30+0
3	24	0	29	VW	25+3	30+4
4	25	0	39	HW	21+5	32+3
5	21	1	30	HW	25+1	32+0
6	28	0	19	HW	22+0	34+3
7	25	1	30	HW	24+4	38+1
8	27	1	41	SW	22+6	30+0
9	23	5	38	VW	24+6	33+4
10	24	0	29	HW	23+0	30+0
11	22	1	34	VW	21+3	33+0
12	28	2	40	HW	23+3	37+2
13	29	0	25	HW	25+4	34+1
14	22	0	29	SW	22+4	37+2
15	44	1	34	HW	24+0	29+2
16	29	2	40	VW	21+0	31+1
17	26	0	33	HW	26+6	38+1
18	24	1	34	VW	21+1	35+1
19	27	1	25	VW	23+1	34+2
20	28	1	27	HW	28+5	34+0
21	32	2	39	HW	22+3	34+2
22	26	1	31	HW	29+1	35+0
23	28	0	31	VW	22+5	32+1
24	39	4	31	SW	24+0	30+6
25	27	0	28	HW	23+6	34+1
26	30	0	31	VW	22+4	27+6
27	23	0	30	HW	23+1	35+1
28	24	3	41	VW	22+3	30+2
29	23	2	39	VW	23+4	36+3
30	22	0	31	VW	21+2	38+4
31	22	0	27	VW	25+4	31+0
32	19	0	29	VW	26+1	33+6
33	24	1	34	HW	22+5	32+1
34	21	0	32	VW	22+5	34+4
35	19	0	21	VW	22+1	28+4
36	35	1	27	HW	25+4	35+4
37	29	3	40	VW	22+0	31+2
38	30	3	32	VW	22+3	32+6
39	22	1	29	SW	22+1	34+3

<b>ID</b>	<b>BMI</b>	<b>Vorherige Kinder</b>	<b>Maternales Alter</b>	<b>Plazenta- Sitz</b>	<b>OP SSW</b>	<b>Entbindung SSW</b>
40	26	0	19	HW	24+1	31+0
41	24	0	29	SW	22+2	34+6
42	24	1	37	HW	23+3	34+1
43	24	0	40	VW	22+4	34+3
44	21	1	36	SW	21+4	28+5
45	24	2	30	SW	22+6	29+4
46	28	0	23	VW	25+0	34+0
47	20	0	31	VW	24+0	36+5
48	34	0	36	VW	23+4	24+3
49	26	0	37	HW	21+1	34+0
50	40	0	24	VW	24+4	32+5
51	27	1	33	VW	24+2	30+3
52	26	1	36	HW	21+3	29+6
53	30	0	38	VW	21+4	34+2
54	24	0	27	HW	22+4	33+6
55	21	1	32	SW	22+6	32+4
56	23	1	37	VW	24+3	30+2
57	25	0	33	HW	23+2	31+0
58	25	0	28	VW	25+5	34+1
59	29	0	37	HW	23+0	34+4
60	23	0	35	HW	27+0	34+0
61	21	2	31	HW	22+2	30+1
62	30	1	31	SW	25+0	34+2
63	26	1	30	VW	23+6	35+1
64	22	2	36	VW	25+3	30+5
65	24	0	31	HW	27+2	36+4

**Tabelle 2** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten und Insufflationsbedingungen

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Minuten	Max. Insuffl.- Druck mmHg	Min. Insuffl.- Druck mmHg	Gasleck drainiert
1	32	1	22	VW	240	30	30	
2	22	2	34	HW	240	14	14	
3	24	0	29	VW	220	16	14	
4	25	0	39	HW	220	20	14	
5	21	1	30	HW	275	12	8	
6	28	0	19	HW	180	16	12	
7	25	1	30	HW	215	12	7	
8	27	1	41	SW	250	18	10	
9	23	5	38	VW	180	12	10	
10	24	0	29	HW	135	15	12	
11	22	1	34	VW	150	10	7	
12	28	2	40	HW	150	15	10	ja
13	29	0	25	HW	190	24	20	
14	22	0	29	SW	180	16	16	ja
15	44	1	34	HW	170	17	12	
16	29	2	40	VW	120	14	12	
17	26	0	33	HW	130	12	10	
18	24	1	34	VW	150	10	7	
19	27	1	25	VW	150	15	10	
20	28	1	27	HW	110	12	10	
21	32	2	39	HW	175	15	11	ja
22	26	1	31	HW	170	18	16	ja
23	28	0	31	VW	190	18	15	
24	39	4	31	SW	140	10	7	
25	27	0	28	HW	190	16	14	
26	30	0	31	VW	240	16	16	
27	23	0	30	HW	130	16	10	
28	24	3	41	VW	180	12	9	ja
29	23	2	39	VW	100	12	9	
30	22	0	31	VW	130	15	12	
31	22	0	27	VW	215	15	12	
32	19	0	29	VW	170	15	12	ja
33	24	1	34	HW	120	13	10	
34	21	0	32	VW	100	12	12	
35	19	0	21	VW	145	24	24	
36	35	1	27	HW	180	12	12	
37	29	3	40	VW	175	13	13	ja

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Minuten	Max. Insuffl.- Druck mmHg	Min. Insuffl.- Druck mmHg	Gasleck drainiert
38	30	3	32	VW	180	12	15	
39	22	1	29	SW	240	15	12	
40	26	0	19	HW	210	16	12	
41	24	0	29	SW	175	17	17	ja
42	24	1	37	HW	170	14	12	ja
43	24	0	40	VW	165	16	12	
44	21	1	36	SW	185	9	7	
45	24	2	30	SW	195	16	16	
46	28	0	23	VW	265	22	18	
47	20	0	31	VW	210	14	8	
48	34	0	36	VW	220	24	12	
49	26	0	37	HW	195	20	13	ja
50	40	0	24	VW	10	16	16	
51	27	1	33	VW	210	13	10	
52	26	1	36	HW	205	11	8	
53	30	0	38	VW	150	18	16	ja
54	24	0	27	HW	130	14	10	ja
55	21	1	32	SW	155	20	14	ja
56	23	1	37	VW	205	14	8	
57	25	0	33	HW	150	14	14	ja
58	25	0	28	VW	190	15	10	
59	29	0	37	HW	150	14	14	ja
60	23	0	35	HW	180	18	15	ja
61	21	2	31	HW	180	13	10	
62	30	1	31	SW	190	13	13	
63	26	1	30	VW	195	16	11	
64	22	2	36	VW	210	16	13	ja
65	24	0	31	HW	215	13	13	ja



**Tabelle 3** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten und zeitliches AMV-Verhalten

ID	BMI	Vor-herige Kinder	Mater-nales Alter	Plazenta-Sitz	Insuffl.-Dauer Min	AMV vor Insuffl L/min	AMV nach 10 Min L/min	AMV nach 2 h L/min	AMV bei Ende L/min
1	32	1	22	VW	240	6	7,8	8,3	9,7
2	22	2	34	HW	240	5,6	4,9	7,1	8,7
3	24	0	29	VW	220	5,7	6,6	6,7	7,1
4	25	0	39	HW	220	5,6	6,2	6,7	7,5
5	21	1	30	HW	275	3,6	6,1	7	6,5
6	28	0	19	HW	180	5,1	7,2	8,3	8,2
7	25	1	30	HW	215	4,5	7,4	7,7	8,2
8	27	1	41	SW	250	4,9	6,4	7,4	7,9
9	23	5	38	VW	180	5,4	5,4	6,4	6,9
10	24	0	29	HW	135	5,7	6,5	6,5	7,6
11	22	1	34	VW	150	6,8	7,8	9,8	10,3
12	28	2	40	HW	150	4,8	6,1	9,4	9,3
13	29	0	25	HW	190	5,2	7	9,9	10,9
14	22	0	29	SW	180	4,6	4,2	6,4	6,2
15	44	1	34	HW	170	4,7	7,8	9,6	10,1
16	29	2	40	VW	120	4,8	6,8	8,8	9,3
17	26	0	33	HW	130	7,4	6,6	6,6	7,1
18	24	1	34	VW	150	5	8,1	8	8,8
19	27	1	25	VW	150	5	6	6	6,2
20	28	1	27	HW	110	6,2	6,2	7,6	7,6
21	32	2	39	HW	175	5,3	5,6	8,5	8,6
22	26	1	31	HW	170	5,1	5,6	6,6	6,4
23	28	0	31	VW	190	6,6	7,2	9,9	9,5
24	39	4	31	SW	140	5,9	8,2	8	9,9
25	27	0	28	HW	190	6,1	6,3	8,3	8,2
26	30	0	31	VW	240	6	7	9,8	8,2
27	23	0	30	HW	130	4,3	5,8	7,6	7,8
28	24	3	41	VW	180	5,9	5,9	9	9,5
29	23	2	39	VW	100	5,1	6,2	7,2	7,2
30	22	0	31	VW	130	6,1	6,1	7,4	8,3
31	22	0	27	VW	215	5,2	4,3	6,2	5,5
32	19	0	29	VW	170	4,7	5,7	7	6,2
33	24	1	34	HW	120	5,8	5,8	8,2	8,7
34	21	0	32	VW	100	5,1	5,1	6,2	6,2
35	19	0	21	VW	145	5,5	5,3	6,7	6,9
36	35	1	27	HW	180	6,2	6,7	7,6	9,8

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insu- ffl.- Dau- er Min	AMV vor Insuffl L/min	AMV nach 10 Min L/min	AMV nach 2 h L/min	AMV bei Ende L/min
37	29	3	40	VW	175	5,9	6,6	8,6	8,4
38	30	3	32	VW	180	6,8	7,8	10,4	10,3
39	22	1	29	SW	240	5	6,4	6,6	8,6
40	26	0	19	HW	210	6,6	7,6	7,4	6,4
41	24	0	29	SW	175	5,1	4,6	9,4	9,7
42	24	1	37	HW	170	4,5	5,5	6,3	8,1
43	24	0	40	VW	165	4,7	6,3	6,1	6,9
44	21	1	36	SW	185	5,1	5,1	5	6
45	24	2	30	SW	195	5,1	6,2	6,4	7
46	28	0	23	VW	265	5,2	8,5	11,1	12,4
47	20	0	31	VW	210	5,8	5,1	6,1	6,8
48	34	0	36	VW	220	6,3	9,3	10,5	7,3
49	26	0	37	HW	195	4,9	7	7,7	5,6
50	40	0	24	VW	10	5,8	9,6		9,6
51	27	1	33	VW	210	5,9	5	7,2	7,2
52	26	1	36	HW	205	5,8	7,2	7	4,8
53	30	0	38	VW	150	5,2	6,4	7,3	7,2
54	24	0	27	HW	130	4,5	5,4	7,3	7,2
55	21	1	32	SW	155	5	4,8	6,4	6,9
56	23	1	37	VW	205	5,1	6,2	7,	8,1
57	25	0	33	HW	150	5,6	5,7	8,2	8,5
58	25	0	28	VW	190	6,2	6,4	6,9	7,1
59	29	0	37	HW	150	5,2	6,8	11,5	9,7
60	23	0	35	HW	180	6,5	6,6	9,1	9,4
61	21	2	31	HW	180	6,3	6,2	7,8	6,7
62	30	1	31	SW	190	8,4	7,2	7,6	8,6
63	26	1	30	VW	195	4,4	5,8	7,7	5,8
64	22	2	36	VW	210	6,9	7,8	9,4	8,5
65	24	0	31	HW	215	6,9	6,8	7,2	8,4

**Tabelle 4** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten und zeitliches HF-Verhalten

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	HF vor Insuffl. bpm	HF nach 10 Min bpm	HF nach 2 h bpm	HF bei Ende bpm
1	32	1	22	VW	240	91	82	106	106
2	22	2	34	HW	240	90	61	71	78
3	24	0	29	VW	220	107	61	66	73
4	25	0	39	HW	220	86	71	71	85
5	21	1	30	HW	275	63	58	65	65
6	28	0	19	HW	180	75	68	70	74
7	25	1	30	HW	215	62	65	72	69
8	27	1	41	SW	250	78	79	69	78
9	23	5	38	VW	180	80	71	75	81
10	24	0	29	HW	135	61	70	75	72
11	22	1	34	VW	150	60	74	82	79
12	28	2	40	HW	150	77	75	79	81
13	29	0	25	HW	190	94	84	99	102
14	22	0	29	SW	180	88	70	84	88
15	44	1	34	HW	170	60	100	84	86
16	29	2	40	VW	120	93	96	94	96
17	26	0	33	HW	130	71	75	73	71
18	24	1	34	VW	150	76	99	84	81
19	27	1	25	VW	150	76	74	86	89
20	28	1	27	HW	110	94	85	106	106
21	32	2	39	HW	175	77	77	91	95
22	26	1	31	HW	170	96	69	78	91
23	28	0	31	VW	190	83	110	93	101
24	39	4	31	SW	140	68	83	91	97
25	27	0	28	HW	190	67	65	68	75
26	30	0	31	VW	240	69	64	63	68
27	23	0	30	HW	130	60	126	110	102
28	24	3	41	VW	180	62	76	83	82
29	23	2	39	VW	100	117	110	95	112
30	22	0	31	VW	130	52	67	83	67
31	22	0	27	VW	215	95	95	84	85
32	19	0	29	VW	170	67	70	69	70
33	24	1	34	HW	120	68	100	75	84
34	21	0	32	VW	100	71	97	92	92
35	19	0	21	VW	145	118	124	115	105
36	35	1	27	HW	180	81	71	86	89
37	29	3	40	VW	175	64	87	76	81
38	30	3	32	VW	180	82	90	105	106

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	HF vor Insuffl. bpm	HF nach 10 Min bpm	HF nach 2 h bpm	HF bei Ende bpm
39	22	1	29	SW	240	57	74	86	84
40	26	0	19	HW	210	83	78	89	96
41	24	0	29	SW	175	72	65	66	71
42	24	1	37	HW	170	78	78	87	88
43	24	0	40	VW	165	81	69	77	81
44	21	1	36	SW	185	87	71	71	72
45	24	2	30	SW	195	92	60	69	90
46	28	0	23	VW	265	78	95	97	89
47	20	0	31	VW	210	69	68	62	71
48	34	0	36	VW	220	75	111	94	103
49	26	0	37	HW	195	60	77	73	88
50	40	0	24	VW	10	77	91		91
51	27	1	33	VW	210	94	76	98	97
52	26	1	36	HW	205	90	84	84	93
53	30	0	38	VW	150	72	72	70	88
54	24	0	27	HW	130	88	107	93	97
55	21	1	32	SW	155	83	113	9	90
56	23	1	37	VW	205	73	79	81	84
57	25	0	33	HW	150	78	69	78	77
58	25	0	28	VW	190	71	63	63	66
59	29	0	37	HW	150	62	56	89	68
60	23	0	35	HW	180	78	111	99	87
61	21	2	31	HW	180	104	85	84	78
62	30	1	31	SW	190	88	73	74	79
63	26	1	30	VW	195	64	103	89	73
64	22	2	36	VW	210	80	78	90	87
65	24	0	31	HW	215	65	65	63	71

**Tabelle 5** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten und zeitliches etCO<sub>2</sub> Verhalten

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	etCO <sub>2</sub> vor Insuffl. Vol.-%	etCO <sub>2</sub> nach 10 Min Vol.-%	etCO <sub>2</sub> nach 2 h Vol.-%	etCO <sub>2</sub> bei Ende Vol.-%
1	32	1	22	VW	240	5	5	5	5,7
2	22	2	34	HW	240	3,6	5,2	5	4,7
3	24	0	29	VW	220	4,5	4,7	5	4,7
4	25	0	39	HW	220	3,9	5,1	5,3	4,9
5	21	1	30	HW	275	4,9	4,9	5,2	5,3
6	28	0	19	HW	180	4,8	4,5	5	5
7	25	1	30	HW	215	4,6	4,7	4,9	4,9
8	27	1	41	SW	250	4,3	3,5	5,4	5,3
9	23	5	38	VW	180	4,3	4,6	4,6	4,6
10	24	0	29	HW	135	3,8	4,3	4,8	4,1
11	22	1	34	VW	150	4,3	4,9	5	4,6
12	28	2	40	HW	150	4,1	5	4,5	4,4
13	29	0	25	HW	190	4,1	4,2	4,5	4
14	22	0	29	SW	180	4	4,7	4,5	4,4
15	44	1	34	HW	170	4,5	5,3	5,1	5
16	29	2	40	VW	120	4,4	5,7	5,6	5,3
17	26	0	33	HW	130	4	4,5	5,1	4,9
18	24	1	34	VW	150	4,8	4,2	4,6	4,4
19	27	1	25	VW	150	4,4	4,8	5,3	5
20	28	1	27	HW	110	4,3	5,7	5,5	5,2
21	32	2	39	HW	175	4,4	5,1	4,9	4,5
22	26	1	31	HW	170	4,2	5	5,2	5,3
23	28	0	31	VW	190	4,1	5,4	4,2	4,7
24	39	4	31	SW	140	5,1	5,4	5,7	5,1
25	27	0	28	HW	190	3,7	5,2	4,8	4,6
26	30	0	31	VW	240	4,4	5,3	4,2	4,6
27	23	0	30	HW	130	5,8	6,2	5,3	6,4
28	24	3	41	VW	180	5,2	5,5	5	5,1
29	23	2	39	VW	100	4,9	4,8	4,9	4,9
30	22	0	31	VW	130	5	5,1	5,2	5,4
31	22	0	27	VW	215	4,9	5,2	5,1	5
32	19	0	29	VW	170	4,9	5	4,3	4,1
33	24	1	34	HW	120	5,5	5,9	4,8	4,7
34	21	0	32	VW	100	4,6	4,8	5	5
35	19	0	21	VW	145	5,1	5,2	4,7	5
36	35	1	27	HW	180	5,3	5,1	5,9	5
37	29	3	40	VW	175	5,1	5	5,4	5
38	30	3	32	VW	180	5,2	5,3	5,2	4,9

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	etCO <sub>2</sub> vor Insuffl. Vol.-%	etCO <sub>2</sub> nach 10 Min Vol.-%	etCO <sub>2</sub> nach 2 h Vol.-%	etCO <sub>2</sub> bei Ende Vol.-%
39	22	1	29	SW	240	4,6	4,8	5,9	4,6
40	26	0	19	HW	210	4,4	4,4	5,6	5
41	24	0	29	SW	175	4,1	5,9	4,2	4,3
42	24	1	37	HW	170	4,2	4,6	5,4	4,6
43	24	0	40	VW	165	3,9	4,4	4,9	4,3
44	21	1	36	SW	185	4,2	5	5,5	4,8
45	24	2	30	SW	195	3,7	5,3	5,1	5,8
46	28	0	23	VW	265	4,5	5,2	4,8	4,4
47	20	0	31	VW	210	3,9	5,2	4,9	4,9
48	34	0	36	VW	220	4,2	5,3	5,5	5,5
49	26	0	37	HW	195	4,4	5,5	5,4	5,8
50	40	0	24	VW	10	4,6	5		5,8
51	27	1	33	VW	210	3,9	4,2	4,6	4,6
52	26	1	36	HW	205	4,5	4,4	5,1	6,4
53	30	0	38	VW	150	4,2	5,2	5,1	4,9
54	24	0	27	HW	130	4,4	5,4	5,3	5
55	21	1	32	SW	155	4,1	4,9	5	4,8
56	23	1	37	VW	205	4,5	5,2	4,8	4,5
57	25	0	33	HW	150	4,1	5,3	5,2	4,9
58	25	0	28	VW	190	3,6	4,8	4,7	4,7
59	29	0	37	HW	150	4,2	5,4	5	5
60	23	0	35	HW	180	5,5	5,6	5,3	4,7
61	21	2	31	HW	180	4,9	5	4,5	4,8
62	30	1	31	SW	190	4,2	4,7	4,7	4,7
63	26	1	30	VW	195	4,4	5,3	5,4	5,4
64	22	2	36	VW	210	4,5	4,5	4,3	4,2
65	24	0	31	HW	215	4,8	4,8	5	4,9

**Tabelle 6** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten und zeitliches CI Verhalten

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	CI vor Insuffl. l/min/m <sup>2</sup>	CI nach 10 Min l/min/m <sup>2</sup>	CI nach 2h l/min/m <sup>2</sup>	CI bei Ende l/min/m <sup>2</sup>
1	32	1	22	VW	240	3,5	5,7	5	5,5
2	22	2	34	HW	240	3,1	3,2	4,7	5
3	24	0	29	VW	220	2,8	2,9	3,6	3,8
4	25	0	39	HW	220	3,6	3,8	3,8	4,7
5	21	1	30	HW	275	3,3	5,1	5,3	4,6
6	28	0	19	HW	180	3,5	3,8	3,8	10,1
7	25	1	30	HW	215	2,5	3,4	4,8	5,4
8	27	1	41	SW	250	3,3	4	4,9	6,5
9	23	5	38	VW	180	4,7	4,6	5,8	6,1
10	24	0	29	HW	135	4,2	4	3,6	3,9
11	22	1	34	VW	150	3,4	5	5,1	5,8
12	28	2	40	HW	150	4	4,3	5,5	6
13	29	0	25	HW	190	3,5	3,6	3,5	3,4
14	22	0	29	SW	180	3,3	3	5,4	5,4
15	44	1	34	HW	170	4,8	6	7	7,1
16	29	2	40	VW	120	6,2	7,1	6,8	6,1
17	26	0	33	HW	130	4,2	4,8	5	8,6
18	24	1	34	VW	150	7,9	7,6	5,1	5,5
19	27	1	25	VW	150	4,5	4,7	5,3	5,5
20	28	1	27	HW	110	4,8	6,9	7,6	7,5
21	32	2	39	HW	175	3,8	3,9	5,7	5,9
22	26	1	31	HW	170	3,8	3,4	4,7	5,2
23	28	0	31	VW	190	4	5,7	5	6
24	39	4	31	SW	140	5	5,3	5,8	5,9
25	27	0	28	HW	190	2,8	3,3	3,6	3,9
26	30	0	31	VW	240	3,5	3,1	3,4	4,6
27	23	0	30	HW	130	3,2	7,2	5,7	6,2
28	24	3	41	VW	180	5,4	5,9	6,1	7,7
29	23	2	39	VW	100	4,2	3,3	6,2	6,2
30	22	0	31	VW	130	3,8	3,9	5,1	4,9
31	22	0	27	VW	215	3,8	5,2	4,4	4,8
32	19	0	29	VW	170	4,7	4,8	4,4	6,2
33	24	1	34	HW	120	3,7	4,8	5,3	7
34	21	0	32	VW	100	3,4	4,3	6	6
35	19	0	21	VW	145	4,2	2,8	4,4	5,6
36	35	1	27	HW	180	3,7	2,7	6,9	5,3
37	29	3	40	VW	175	3,2	3,9	6,6	4,1
38	30	3	32	VW	180	4,6	6,3	6,1	5,3

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	CI vor Insuffl. l/min/m <sup>2</sup>	CI nach 10 Min l/min/m <sup>2</sup>	CI nach 2h l/min/m <sup>2</sup>	CI bei Ende l/min/m <sup>2</sup>
39	22	1	29	SW	240	8,4	8,2	9,9	12,7
40	26	0	19	HW	210	4,9	3,9	5,4	5,1
41	24	0	29	SW	175				
42	24	1	37	HW	170				
43	24	0	40	VW	165	9,2	8	9,2	11
44	21	1	36	SW	185				
45	24	2	30	SW	195				
46	28	0	23	VW	265				
47	20	0	31	VW	210				
48	34	0	36	VW	220				
49	26	0	37	HW	195				
50	40	0	24	VW	10	4,4	5,5		5,7
51	27	1	33	VW	210	2,9	3,7	4,9	5,3
52	26	1	36	HW	205	3,5	5,6	5,3	6,9
53	30	0	38	VW	150	3,6		3,8	10
54	24	0	27	HW	130	3,5	4,4	4,8	6,9
55	21	1	32	SW	155	5,1	4,9	5	5,1
56	23	1	37	VW	205	4	4,1	5	5,9
57	25	0	33	HW	150	4,2	3,5	4,2	4,5
58	25	0	28	VW	190	3,8	3,5	3,7	4,2
59	29	0	37	HW	150	7,1	3,4	6,5	5,3
60	23	0	35	HW	180	3,6	4,9	5,3	5,2
61	21	2	31	HW	180	5,5	5	5,4	8,3
62	30	1	31	SW	190				
63	26	1	30	VW	195	6,8	5,6	5,5	5,3
64	22	2	36	VW	210	4,5	4,5	4,9	4,8
65	24	0	31	HW	215	8,2	8,2	6,8	6,8



**Tabelle 7** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten und zeitliches ZVD Verhalten

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	ZVD vor Insuffl. mmHg	ZVD nach 10 Min mmHg	ZVD nach 2h mmHg	ZVD bei Ende mmHg
1	32	1	22	VW	240	20	21	14	13
2	22	2	34	HW	240	13	15	8	8
3	24	0	29	VW	220	15	19	16	14
4	25	0	39	HW	220	24	28	25	21
5	21	1	30	HW	275	18	24	20	22
6	28	0	19	HW	180	22	20	18	20
7	25	1	30	HW	215	16	14	14	14
8	27	1	41	SW	250	15	15	12	12
9	23	5	38	VW	180	20	20	19	19
10	24	0	29	HW	135	12	14	10	8
11	22	1	34	VW	150	18	15	11	11
12	28	2	40	HW	150	22	23	20	19
13	29	0	25	HW	190	6	4	5	5
14	22	0	29	SW	180	19	17	17	15
15	44	1	34	HW	170	6	4	6	7
16	29	2	40	VW	120	18	19	11	17
17	26	0	33	HW	130	9	8	8	8
18	24	1	34	VW	150	3	4	6	4
19	27	1	25	VW	150	14	12	10	10
20	28	1	27	HW	110	11	10	7	8
21	32	2	39	HW	175	5	7	12	9
22	26	1	31	HW	170	0	6	6	7
23	28	0	31	VW	190	14	20	14	12
24	39	4	31	SW	140	16	16	13	16
25	27	0	28	HW	190	10	12	12	10
26	30	0	31	VW	240	11	13	14	13
27	23	0	30	HW	130	17	14	12	16
28	24	3	41	VW	180	8	9	6	6
29	23	2	39	VW	100	18	17	10	16
30	22	0	31	VW	130	15	7	6	7
31	22	0	27	VW	215	12	15	14	17
32	19	0	29	VW	170	16	14	16	15
33	24	1	34	HW	120	9	6	6	8
34	21	0	32	VW	100	11	11	10	10
35	19	0	21	VW	145	2	7	6	2
36	35	1	27	HW	180	13	13	10	9
37	29	3	40	VW	175	16	16	18	13
38	30	3	32	VW	180	21	23	22	22

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	ZVD vor Insuffl. mmHg	ZVD nach 10 Min mmHg	ZVD nach 2 h mmHg	ZVD bei Ende mmHg
39	22	1	29	SW	240				
40	26	0	19	HW	210				
41	24	0	29	SW	175	16	15		
42	24	1	37	HW	170	20	24		
43	24	0	40	VW	165				17
44	21	1	36	SW	185	17	17		21
45	24	2	30	SW	195	14	18		
46	28	0	23	VW	265	15	17		23
47	20	0	31	VW	210	13	13		8
48	34	0	36	VW	220	16	17		12
49	26	0	37	HW	195	15	16		13
50	40	0	24	VW	10				
51	27	1	33	VW	210				
52	26	1	36	HW	205				
53	30	0	38	VW	150				
54	24	0	27	HW	130				
55	21	1	32	SW	155				
56	23	1	37	VW	205				
57	25	0	33	HW	150				
58	25	0	28	VW	190				
59	29	0	37	HW	150				
60	23	0	35	HW	180				
61	21	2	31	HW	180				
62	30	1	31	SW	190				
63	26	1	30	VW	195				
64	22	2	36	VW	210	2	3	5	2
65	24	0	31	HW	215	11	13	12	11

**Tabelle 8** Überblick der untersuchten Fälle: Patientinnen-Daten und zeitliches RR Verhalten (Angaben als systolischer/ diastolischer Blutdruck sowie Mitteldruck)

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	RR vor Insuffl. mmHg	RR nach 10 Min mmHg	RR nach 2h mmHg	RR bei Ende mmHg
1	32	1	22	VW	240	129/61 (85)	126/64 (86)	106/66 (82)	110/56 (76)
2	22	2	34	HW	240	103/41 (63)	109/54 (75)	106/48 (69)	108/53 (73)
3	24	0	29	VW	220	105/50 (70)	99/54 (72)	102/54 (73)	113/62 (83)
4	25	0	39	HW	220	115/57 (77)	138/74 (98)	108/63 (78)	103/57 (73)
5	21	1	30	HW	275	106/47 (67)	118/58 (78)	100/51 (68)	109/56 (74)
6	28	0	19	HW	180	123/62 (83)	130/66 (87)	108/55 (74)	108/56 (76)
7	25	1	30	HW	215	115/61 (81)	114/59 (78)	99/53 (70)	106/50 (72)
8	27	1	41	SW	250	106/54 (73)	99/53 (71)	111/59 (78)	111/63 (82)
9	23	5	38	VW	180	121/55 (77)	119/55 (76)	109/55 (74)	108/56 (75)
10	24	0	29	HW	135	114/56 (77)	110/63 (83)	100/69 (81)	120/80 (94)
11	22	1	34	VW	150	102/49 (67)	95/44 (62)	104/48 (69)	98/47 (66)
12	28	2	40	HW	150	108/51 (71)	122/64 (87)	123/83 (95)	116/77 (91)
13	29	0	25	HW	190	106/60 (78)	100/61 (78)	114/65 (84)	122/77 (95)
14	22	0	29	SW	180	99/49 (68)	114/56 (78)	112/58 (80)	117/61 (84)
15	44	1	34	HW	170	102/53 (72)	103/53 (72)	107/52 (73)	105/53 (73)
16	29	2	40	VW	120	111/57 (76)	107/55 (73)	112/53 (74)	102/55 (73)
17	26	0	33	HW	130	110/51 (72)	111/51 (72)	101/49 (68)	92/48 (66)
18	24	1	34	VW	150	109/56 (77)	112/57 (79)	103/48 (68)	92/46 (65)
19	27	1	25	VW	150	113/53 (74)	120/56 (80)	112/58 (78)	103/55 (73)
20	28	1	27	HW	110	106/50 (72)	109/54 (75)	125/61 (86)	101/55 (75)
21	32	2	39	HW	175	95/50 (68)	116/57 (79)	104/56 (75)	105/58 (77)

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	RR vor Insuffl. mmHg	RR nach 10 Min mmHg	RR nach 2h mmHg	RR bei Ende mmHg
22	26	1	31	HW	170	112/52 (72)	117/58 (81)	114/59 (80)	117/69 (90)
23	28	0	31	VW	190	121/57 (80)	125/65 (88)	106/54 (74)	109/61 (80)
24	39	4	31	SW	140	102/50 (68)	114/54 (75)	110/54 (74)	102/51 (70)
25	27	0	28	HW	190	107/54 (72)	116/60 (80)	106/57 (75)	111/59 (79)
26	30	0	31	VW	240	127/53 (75)	130/57 (79)	121/61 (81)	107/55 (73)
27	23	0	30	HW	130	118/60 (81)	139/76 (99)	126/71 (91)	125/64 (88)
28	24	3	41	VW	180	100/50 (70)	119/56 (79)	115/60 (82)	107/55 (75)
29	23	2	39	VW	100	119/63 (85)	103/59 (76)	116/59 (81)	127/65 (89)
30	22	0	31	VW	130	113/57 (78)	113/61 (82)	117/67 (87)	110/60 (80)
31	22	0	27	VW	215	131/63 (85)	137/72 (96)	126/75 (94)	111/60 (81)
32	19	0	29	VW	170	120/66 (86)	127/73 (93)	125/73 (92)	124/74 (92)
33	24	1	34	HW	120	111/58 (78)	137/76 (102)	108/61 (80)	132/65 (91)
34	21	0	32	VW	100	107/50 (71)	122/65 (90)	138/72 (100)	138/72 (100)
35	19	0	21	VW	145	106/49 (65)	107/57 (71)	118/65 (81)	133/53 (74)
36	35	1	27	HW	180	109/55 (76)	104/67 (79)	112/54 (75)	111/54 (76)
37	29	3	40	VW	175	102/51 (71)	98/50 (69)	112/57 (80)	102/51 (70)
38	30	3	32	VW	180	111/53 (73)	132/59 (85)	134/64 (88)	111/56 (75)
39	22	1	29	SW	240				
40	26	0	19	HW	210				
41	24	0	29	SW	175				
42	24	1	37	HW	170				
43	24	0	40	VW	165				
44	21	1	36	SW	185				
45	24	2	30	SW	195				
46	28	0	23	VW	265				
47	20	0	31	VW	210				
48	34	0	36	VW	220				
49	26	0	37	HW	195				

ID	BMI	Vor- herige Kinder	Mater- nales Alter	Plazenta- Sitz	Insuffl.- Dauer Min	RR vor Insuffl. mmHg	RR nach 10 Min mmHg	RR nach 2h mmHg	RR bei Ende mmHg
50	40	0	24	VW	10				
51	27	1	33	VW	210				
52	26	1	36	HW	205				
53	30	0	38	VW	150				
54	24	0	27	HW	130				
55	21	1	32	SW	155				
56	23	1	37	VW	205				
57	25	0	33	HW	150				
58	25	0	28	VW	190				
59	29	0	37	HW	150				
60	23	0	35	HW	180				
61	21	2	31	HW	180				
62	30	1	31	SW	190				
63	26	1	30	VW	195				
64	22	2	36	VW	210	107/52 (74)	109/53 (76)	122/56 (81)	116/52 (76)
65	24	0	31	HW	215	113/49 (71)	115/52 (74)	107/53 (72)	102/47 (66)

Tabelle 9 Populationsdaten

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Spannweite
<b>Maternaler BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	65	26,0	4,8	24,8	24,70
<b>Maternales Alter</b> (Jahre)	65	31,9	5,4	31	22
<b>Zeitpunkt OP</b> (SSW)	65	23+5		23+2	
<b>Entbindung</b> (SSW)	65	33+0		23+2	
<b>Insufflations-dauer</b> (Minuten)	65	177,5	44,4	180	265
<b>Maximaler Insufflations-druck</b> (mmHg)	65	15,3	3,7	15	21
<b>Minimaler Insufflations-druck</b> (mmHg)	65	12,4	3,9	12	23

**Tabelle 10** Mittelwert-Berechnung der gemessenen Beatmungsparameter  
(Gesamtzahl aller Patientinnen, n = 65)

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Spannweite
<b>AMV vor Insufflation</b> (L/min)	65	5,5	0,8	5,40	4,80
<b>AMV nach 10 Minuten</b> (L/min)	65	6,4	1,1	6,30	5,40
<b>AMV nach 2 Stunden</b> (L/min)	64	7,8	1,4	7,60	6,50
<b>AMV Insufflationsende</b> (L/min)	65	7,9	1,5	8,10	7,60
<b>HF vor Insufflation</b> (bpm)	65	78,1	14,0	77,00	66,00
<b>HF nach 10 Minuten</b> (bpm)	65	80,9	16,9	76,00	70,00
<b>HF nach 2 Stunden</b> (bpm)	64	82,6	12,8	83,50	53,00
<b>HF Insufflationsende</b> (bpm)	65	84,9	11,8	85,00	47,00
<b>CI vor Insufflation</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	56	4,4	1,5	3,90	6,70
<b>CI nach 10 Minuten</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	55	4,7	1,4	4,53	5,50
<b>CI nach 2 Stunden</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	55	5,3	1,3	5,10	6,50
<b>CI Insufflationsende</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	56	6,0	1,8	5,55	9,30
<b>RR systolisch vor Insufflation</b> (mmHg)	40	110,9	8,3	109,50	36,00
<b>RR systolisch nach 10 Minuten</b> (mmHg)	40	115,9	11,9	114,50	44,00
<b>RR systolisch nach 2 Stunden</b> (mmHg)	40	112,5	9,4	111,50	39,00
<b>RR systolisch Insufflationsende</b> (mmHg)	40	111,1	10,4	109,50	46,00
<b>RR diastolisch vor Insufflation</b> (mmHg)	40	54,1	5,2	53,00	25,00
<b>RR diastolisch nach 10 Minuten</b> (mmHg)	40	59,5	7,4	57,50	32,00
<b>RR diastolisch nach 2 Stunden</b> (mmHg)	40	59,4	8,0	58,00	35,00
<b>RR diastolisch Insufflationsende</b> (mmHg)	40	58,6	8,5	56,00	34,00
<b>ZVD vor Insufflation</b> (mmHg)	48	13,6	5,6	15,00	24,00
<b>ZVD nach 10 Minuten</b> (mmHg)	47	14,2	5,9	15,00	25,00
<b>ZVD nach 2 Stunden</b> (mmHg)	40	12,0	5,1	12,00	20,00
<b>ZVD Insufflationsende</b> (mmHg)	47	12,4	5,4	12,00	21,00
<b>etCO<sub>2</sub> vor Insufflation</b> (Vol.-%)	65	4,5	0,5	4,40	2,20
<b>etCO<sub>2</sub> nach 10 Minuten</b> (Vol.-%)	65	5,0	0,5	5,00	2,70
<b>etCO<sub>2</sub> nach 2 Stunden</b> (Vol.-%)	64	5,0	0,4	5,00	1,70
<b>etCO<sub>2</sub> Insufflationsende</b> (Vol.-%)	65	4,9	0,5	4,90	2,40

**Tabelle 11** Mittelwert-Berechnung der gemessenen Beatmungsparameter  
(Gruppe I, BMI  $\leq 25$ , n = 33)

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Spannweite
<b>AMV vor Insufflation</b> (L/min)	33	5,4	0,8	5,20	3,30
<b>AMV nach 10 Minuten</b> (L/min)	33	5,9	0,9	6,10	3,90
<b>AMV nach 2 Stunden</b> (L/min)	33	7,2	1,1	7,00	4,80
<b>AMV Insufflationsende</b> (L/min)	33	7,6	1,2	7,20	4,80
<b>HF vor Insufflation</b> (bpm)	33	78,8	16,6	78,00	66,00
<b>HF nach 10 Minuten</b> (bpm)	33	81,1	19,9	74,00	68,00
<b>HF nach 2 Stunden</b> (bpm)	33	80,8	13,2	82,00	53,00
<b>HF Insufflationsende</b> (bpm)	33	82,4	11,2	82,00	47,00
<b>CI vor Insufflation</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	28	4,6	1,7	3,90	6,40
<b>CI nach 10 Minuten</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	28	4,9	1,6	4,70	5,40
<b>CI nach 2 Stunden</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	28	5,4	1,4	5,10	6,30
<b>CI Insufflationsende</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	28	6,1	1,9	5,70	8,90
<b>RR systolisch vor Insufflation</b> (mmHg)	20	110,9	8,1	110,00	32,00
<b>RR systolisch nach 10 Minuten</b> (mmHg)	20	117,1	12,9	114,50	44,00
<b>RR systolisch nach 2 Stunden</b> (mmHg)	20	113,1	10,4	110,50	38,00
<b>RR systolisch Insufflationsende</b> (mmHg)	20	114,7	12,3	112,29	46,00
<b>RR diastolisch vor Insufflation</b> (mmHg)	20	53,9	6,3	53,50	25,00
<b>RR diastolisch nach 10 Minuten</b> (mmHg)	20	60,8	9,1	57,50	32,00
<b>RR diastolisch nach 2 Stunden</b> (mmHg)	20	60,3	8,8	59,50	27,00
<b>RR diastolisch Insufflationsende</b> (mmHg)	20	59,3	9,1	58,50	34,00
<b>ZVD vor Insufflation</b> (mmHg)	25	13,7	5,7	15,00	22,00
<b>ZVD nach 10 Minuten</b> (mmHg)	25	14,4	6,2	15,00	25,00
<b>ZVD nach 2 Stunden</b> (mmHg)	20	11,8	5,6	10,50	20,00
<b>ZVD Insufflationsende</b> (mmHg)	24	12,5	6,3	12,50	21,00
<b>etCO<sub>2</sub> vor Insufflation</b> (Vol.-%)	33	4,5	0,6	4,50	2,20
<b>etCO<sub>2</sub> nach 10 Minuten</b> (Vol.-%)	33	5,0	0,5	5,00	2,00
<b>etCO<sub>2</sub> nach 2 Stunden</b> (Vol.-%)	33	4,9	0,4	5,00	1,70
<b>etCO<sub>2</sub> Insufflationsende</b> (Vol.-%)	33	4,8	0,5	4,70	2,30

**Tabelle 12** Mittelwert-Berechnung der gemessenen Beatmungsparameter  
(Gruppe II, BMI > 25, n = 32)

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Spannweite
<b>AMV vor Insufflation</b> (L/min)	32	5,7	0,9	5,70	4,00
<b>AMV nach 10 Minuten</b> (L/min)	32	6,9	1,0	6,90	4,60
<b>AMV nach 2 Stunden</b> (L/min)	31	7,8	1,4	7,60	6,50
<b>AMV Insufflationsende</b> (L/min)	32	8,3	1,7	8,30	7,60
<b>HF vor Insufflation</b> (bpm)	32	77,5	11,0	77,00	36,00
<b>HF nach 10 Minuten</b> (bpm)	32	80,8	13,4	77,50	55,00
<b>HF nach 2 Stunden</b> (bpm)	31	84,7	12,1	86,00	43,00
<b>HF Insufflationsende</b> (bpm)	32	87,6	11,9	89,00	38,00
<b>CI vor Insufflation</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	28	4,2	1,1	3,90	4,60
<b>CI nach 10 Minuten</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	27	4,6	1,2	4,00	4,40
<b>CI nach 2 Stunden</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	27	5,3	1,1	5,30	4,20
<b>CI Insufflationsende</b> (l/min/m <sup>2</sup> )	28	5,9	1,6	5,50	6,70
<b>RR systolisch vor Insufflation</b> (mmHg)	20	110,8	8,7	109,50	34,00
<b>RR systolisch nach 10 Minuten</b> (mmHg)	20	114,7	10,8	115,00	34,00
<b>RR systolisch nach 2 Stunden</b> (mmHg)	20	111,9	8,5	111,50	35,00
<b>RR systolisch Insufflationsende</b> (mmHg)	20	107,6	6,6	107,50	30,00
<b>RR diastolisch vor Insufflation</b> (mmHg)	20	54,4	3,9	53,00	12,00
<b>RR diastolisch nach 10 Minuten</b> (mmHg)	20	58,2	5,1	57,50	17,00
<b>RR diastolisch nach 2 Stunden</b> (mmHg)	20	58,5	7,3	57,00	34,00
<b>RR diastolisch Insufflationsende</b> (mmHg)	20	57,9	8,0	55,50	29,00
<b>ZVD vor Insufflation</b> (mmHg)	23	13,5	5,7	15,00	22,00
<b>ZVD nach 10 Minuten</b> (mmHg)	22	14,1	5,8	14,50	19,00
<b>ZVD nach 2 Stunden</b> (mmHg)	20	12,3	4,7	12,00	17,00
<b>ZVD Insufflationsende</b> (mmHg)	23	12,3	4,4	12,00	17,00
<b>etCO<sub>2</sub> vor Insufflation</b> (Vol.-%)	32	4,4	0,4	4,40	1,60
<b>etCO<sub>2</sub> nach 10 Minuten</b> (Vol.-%)	32	4,9	0,5	5,10	2,20
<b>etCO<sub>2</sub> nach 2 Stunden</b> (Vol.-%)	31	5,1	0,4	5,10	1,70
<b>etCO<sub>2</sub> Insufflationsende</b> (Vol.-%)	32	5,0	0,5	5,00	2,40



**Tabelle 13** Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter Insufflationsdruck und Parität, siehe Seite 24

**Tabelle 14** Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter Insufflationsdruck und mütterlicher BMI, siehe Seite 25

**Tabelle 15** Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter etCO<sub>2</sub> und Plazentalokalisation, siehe Seite 30

## 7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:            Operationssitus
- Abbildung 2:            Vergleich der Sichtbedingungen mit dem Fetoskop in Fruchtwasser vor und nach Sickerblutung aus einer Trokareinstichstelle sowie Darstellung der deutlichen Sichtverbesserung nach PACI.
- Abbildung 3:            Sichtbedingungen vor und nach PACI
- Abbildung 4a, b:        Blick auf den SBA-Defekt unter PACI mit Darstellung filigranter Strukturen
- Abbildung 5:            Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte von maximalem und minimalem Insufflationsdruck in den Gruppen mit und ohne Kinder sowie tabellarische Darstellung der Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter Insufflationsdruck und Parität
- Abbildung 6:            Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte des AMV in den beiden Gruppen BMI  $\leq$  und  $> 25$  im zeitlichen Verlauf
- Abbildung 7:            Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte der Herzfrequenz in den Gruppen BMI  $\leq$  und  $> 25$  im zeitlichen Verlauf
- Abbildung 8:            Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte des Cardiac Index in den Gruppen BMI  $\leq$  und  $> 25$  im zeitlichen Verlauf
- Abbildung 9:            Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Mittelwerte der etCO<sub>2</sub> im zeitlichen Insufflationsverlauf in den Gruppen Vorder- und Hinterwandplazenta sowie tabellarische Darstellung der Ergebnisse des t-Testes zur Korrelation der Parameter etCO<sub>2</sub> und Plazentalokalisation

## 8. Literaturverzeichnis

Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulian NB, D'Alton ME, Farmer DL. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 17: 993-1004

Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 153–158

Correia-Pinto J, Reis JL, Hutchins GM, Baptista MJ, Estevao-Costa J, Flake AW, Leite-Moreira AF. In utero meconium exposure increases spinal cord necrosis in a rat model of myelomeningocele. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 488-492

Degenhardt J, Schürg R, Winamo A, Oehmke F, Khaleeva A, Kawecky A, Enzensberger C, Tinneberg HR, Faas D, Ehrhardt H, Axt-Flidner R, Kohl T. Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II: maternal management and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44, 5: 525-531

Estes JM, Szabo Z, Harrison MR. Techniques for in utero endoscopic surgery. A new approach for fetal intervention. *Surg Endosc* 1992 b; 6: 215-218

Fauza DO, Rawn J, Fishman SJ. Fetal response to neutral gas and liquid media for intraamniotic distension. *J Pediatr Surg* 1999; 34, 4: 591-594

Golombeck K, Ball RH, Lee H, Farrell JA, Farmer DL, Jacobs VR, Rosen MA, Filly RA, Harrison MR. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 834-9

Graf K, Kohl T, Neubauer BA, Dey F, Faas D, Wanis FA, Reinges MH, Uhl E, Kolodziej M. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part III - Postnatal neurosurgical interventions in the first year of life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(2): 158-61

Gratacós E, Wu J, Devlieger R, Van de Velde M, Deprest JA. Effects of amniodistension with carbon dioxide on fetal acid-base status during fetoscopic surgery in the sheep model. *Surg Endosc* 2001; 15: 368-372

Gratacós E, Wu J, Devlieger R, Bonati F, Lerut T, Vanamo K, Deprest JA. Nitrous oxide amniodistension reduces operation time while inducing no changes in fetal acid-base status in a sheep model for endoscopic fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 538-543

Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 1990; 26: 987-992

Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, Jordan MA, Heffez DS, Blakemore KJ. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 701-712

Jang PR, Brace RA. Amniotic fluid composition changes during urine drainage and tracheoesophageal occlusion in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1732-1741

Klinda G. Zur Geschichte der Pneumenzephalographie. Dissertation Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin 2010

Kohl T, Witteler R, Strümper D, Gogarten W, Asfour B, Reckers J, Merschhoff G, Marcus AE, Weyand M, Van Aken H, Vogt J, Scheld HH. Operative techniques and

strategies for minimally invasive fetoscopic fetal cardiac interventions in sheep. Surg Endosc 2000 May; 14(5): 424-30

Kohl T. Fetoscopic surgery: where are we today? Curr Opin Anaesthesiol 2004 a; 17: 315-321

Kohl T, Reckers J, Strümper D, Große Hartlage M, Gogarten W, Gembruch U, Vogt J, Van Aken H, Scheld HH, Paulus W, Rickert CH. Amniotic air insufflation during minimally invasive fetoscopic cardiac interventions is safe for the fetal brain in sheep. J Thorac Cardiovasc Surg 2004 b; 128: 467-471

Kohl T, Tchatcheva K, Berg C, Geipel A, Van de Vondel P, Gembruch U. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) facilitates fetoscopic interventions in complicated monochorionic twin pregnancies. Surg Endosc 2007; 21: 1428-1433

Kohl T, Tchatcheva K, Weinbach J, Hering R, Kozlowski P, Stressig R, Gembruch U. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) during minimally invasive fetoscopic surgery: early clinical experience in humans. Surg Endosc 2010 a; 24: 432-444

Kohl T, Ziemann M, Weinbach J, Tchatcheva K, Gembruch U, Hasselblatt M. Partial amniotic carbon dioxide insufflation during minimally invasive fetoscopic interventions seems safe for the fetal brain in sheep. J LapEndosc Adv Surg Tech 2010 b; 20, 7: 651

Kohl T, Schürg R, Maxeiner H, Tchatcheva K, Degenhardt J, Kawecki A, Stressig R, Axt-Flidner R, Weigand M, Gembruch U. Partielle amniotische Kohlendioxid-Insufflation (PACI) während fetoskopischer Operationen an Ungeborenen mit Spina bifida. Ultraschall in Med 2012; 33: A708

Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44, 5: 515-524

Luks FI, Deprest J, Marcus M, Vandenberghe K, Vertommen JD, Lerut T, Brosens I. Carbon dioxide pneumoamnios causes acidosis in fetal lamb. *Fetal Diagn Ther* 1993; 9: 105-109

Luks FI, Peers KHE, Deprest JA, et al. The effect of open and endoscopic fetal surgery on uteroplacental oxygen delivery in the sheep. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 310-314

Nitze M. Eine neue Beleuchtungs- und Untersuchungsmethode für Harnröhre, Harnblase und Rektum. *Wien Med Wochenschr* 1879; 29, 713-716

Pelletier GJ, Srinathan SK, Langer JC. Effects of intraamniotic helium, carbon dioxide, and water on fetal lambs. *J Pediatr Surg* 1995; 30, 8: 1155-1158

Saiki Y, Litwin DE, Bigras JL, Waddell J, König A, Baik S, Navsarikar A, Rebeyka IM. Reducing the deleterious effects of intrauterine CO<sub>2</sub> during fetoscopic surgery. *J Surg Res* 1997; 69: 51-54

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 17;135(2):98-107

Weinbach J. Frühe klinische Erfahrungen mit der Kohlendioxidinsufflation der Fruchthöhle während minimal-invasiver fetoskopischer Eingriffe an Ungeborenen. Inaugural-Dissertation Universitätsklinikum Bonn 2010

## Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Thomas Kohl für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung. Mit seinem Wissen, seiner Akribie und Freundschaft war er mir ein unverzichtbarer Begleiter. Die Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe und das Erleben von Tierexperimenten sowie innovativen und technisch komplexen Operationen war höchst interessant und lehrreich.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Rolf Fimmers vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn für seinen Beitrag zur Statistik dieser Arbeit sowie seine geduldige Unterstützung in allen statistischen Fragen.

Herrn Dr. Rainer Schürg, Anästhesist an der Universität Gießen, danke ich für die Bereitstellung der maternalen Beatmungsparameter und die Beantwortung aller Fragen zur anästhesiologischen Betreuung.

Eine große Hilfe war mir Frau Anastasiia Khaleeva, die mich von Gießen aus unterstützt hat – vielen Dank hierfür.

Ich danke meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung und Ermutigung, und insbesondere meinem Vater für seine Ratschläge, seine Zeit und sein Vorbild.

Danke allen Freunden und Verwandten, die die Entstehung dieser Arbeit begleitet haben.